



UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

CONTRIBUIÇÃO PARA O ESTUDO DO DESENVOLVIMENTO DE COLANGITE EM GATOS
COM LIPIDOSE HEPÁTICA

TÂNIA CRISTINA RESENDES DOS REIS

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria da Conceição da Cunha e
Vasconcelos Peleteiro
Doutora Maria Teresa da Costa Mendes Vítor
Villa de Brito
Doutora Berta Maria Fernandes
Ferreira São Braz

ORIENTADORA

Doutora Berta Maria Fernandes
Ferreira São Braz

CO-ORIENTADOR

Dr. Gonçalo Eduardo Vítor Vicente

2019

LISBOA



UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

CONTRIBUIÇÃO PARA O ESTUDO DO DESENVOLVIMENTO DE COLANGITE EM GATOS
COM LIPIDOSE HEPÁTICA

TÂNIA CRISTINA RESENDES DOS REIS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria da Conceição da
Cunha e Vasconcelos Peleteiro
Doutora Maria Teresa da Costa
Mendes Vítor Villa de Brito
Doutora Berta Maria Fernandes
Ferreira São Braz

ORIENTADORA

Doutora Berta Maria Fernandes
Ferreira São Braz

CO-ORIENTADOR

Dr. Gonçalo Eduardo Vítor Vicente

2019

LISBOA

Em memória de João Camarinhas dos Reis,

Agradecimentos

Em primeiro lugar, obrigada aos meus pais e aos meus irmãos por tudo o que sempre fizeram por mim. Obrigada pela paciência, pelo apoio e pelo amor incondicional na sua verdadeira definição!

À minha orientadora, professora Berta São Brás, pela paciência e disponibilidade que me dedicou durante a elaboração desta dissertação. Obrigada ao meu co-orientador, Dr. Gonçalo Vicente, pelo apoio que me prestou durante o estágio curricular e na construção desta dissertação.

Ao laboratório de Microbiologia e Imunologia Professora Cristina Lobo Vilela da Faculdade de Medicina Veterinária e ao Laboratório de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, pela sua amabilidade e colaboração no processamento de amostras.

À Clínica Zooniverso Vet, pela disponibilidade e colaboração na seleção de casos e recolha de amostras.

A todos os médicos, enfermeiros e auxiliares do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária, pela paciência, boa disposição e profissionalismo com que transmitiram o seu conhecimento. Obrigado a todos os colegas de estágio que partilharam esta experiência comigo com especial atenção para a Matilde Nepomuceno, pela sua alegria contagiante.

À Dr^a Joana Pontes, pela sua gentileza, disponibilidade e colaboração na seleção de casos e recolha de amostras.

À Carolina Magro, pelo apoio excecional que prestou durante a elaboração desta dissertação, mas também durante o meu percurso académico, obrigada madrinha!

A toda a minha família, aos meus padrinhos e madrinha, aos meus tios e aos meus primos que sempre me apoiaram e estiveram presentes nos bons e maus momentos. Obrigada aos meus avós, com especial atenção ao meu avô João Camarinhas dos Reis, que me sorria com orgulho e amizade, mas partiu sem poder presenciar fisicamente o final do meu percurso académico.

Às minhas amigas de longa data, Sara Rodrigues, Sofia Carvalho, Sofia Garcia, Joana Camacho, por sempre me proporcionarem bons momentos. Um especial agradecimento à Marta Canadinho, que nos últimos dois anos esteve sempre presente.

Obrigada aos amigos que conheci e com quem partilhei grandes momentos durante o curso, Francisco Lopes, Joana Correia, Sofia Raposo, Verónica Pires, Adriana Veludo, Alice Machado, Francisco Vieira e António Mestre. Um brinde aos bons momentos que passamos juntos!

A todos aqueles cujo nome não conta nesta lista, mas que de alguma forma participaram no meu crescimento, a todos os animais, que pela sua inocência e gentileza me fizeram envergar por este maravilhoso mundo que é a Medicina Veterinária, obrigada!

Resumo

Nesta dissertação pretendeu-se relacionar a lipidose hepática felina e a colangite neutrofílica, considerando a hipótese de que a primeira pudesse predispor ou conduzir ao desenvolvimento da segunda. Com base em 9 casos clínicos realizou-se também a caracterização e a comparação dos achados clínicos, dos parâmetros analíticos, da ecografia abdominal, da citologia hepática e da microbiologia de biliar, entre animais com suspeita de uma destas afeções ou ambas. Os critérios de inclusão abrangeram felinos, independentemente do sexo ou idade, que apresentassem alterações ecográficas e/ou ao exame citológico compatíveis com lipidose hepática felina e/ou colangite, e aos quais tivesse sido realizada cultura microbiológica de biliar. A citologia hepática foi realizada em 67% destes animais e permitiu a sua separação em grupos e subgrupos. No grupo A incluíram-se os animais com evidências de lipidose hepática felina confirmada citologicamente - casos 1,2,4,7,8, (56%) e no grupo B os animais com suspeita desta doença, mas sem evidências da mesma ao exame citológico - caso 5 (11%). No grupo C incluíram-se os animais com suspeita clínica, analítica e imagiológica destas doenças, mas sem registo de citologia hepática - casos 3, 6 e 9 (33%). O grupo A foi ainda subdividido em A₁ e A₂, tendo por base a suspeita de colangite concomitante ou não, respetivamente.

Todos os animais mostraram alterações da ecotextura hepática - 89% exibiram hiperecogenicidade hepática e apenas 11% (grupo B) hipoeecogenicidade. Deste modo conclui-se que a presença concomitante de lipidose hepática felina pode ser a razão do aumento da ecogenicidade hepática muitas vezes descrito nos animais com colangite. Dos animais submetidos a exame citológico, 83% identificou-se a presença de alterações compatíveis com a presença de lipidose hepática felina. Nos animais suspeitos de terem colangite, apenas foi possível observar presença de conteúdo inflamatório como no caso 5 (grupo B). Este resultado mostra que, na presença das duas doenças em concomitância, a citologia hepática preveligia o diagnóstico de lipidose hepática felina, o que conduz a um diagnóstico plausível, mas inadequado desta afeção. Nestas situações recomenda-se a realização de histopatologia. Na cultura microbiológica de biliar mostrou-se negativa em 88% da amostra. Relativamente ao grupo com suspeita de colangite, a taxa de positividade foi de 14% (1 caso positivo). A cultura foi positiva ao crescimento de *Staphylococcus epidermidis*. A taxa de culturas positivas foi baixa e o microorganismo em questão pode ter sido isolado devido a contaminação cutânea da amostra ou pelos hábitos felinos de *grooming*.

As maiores limitações do presente estudo passam pela baixa amostragem e pelo fato de não terem sido realizadas histopatologias hepáticas. Por esta última razão não foi possível fazer o diagnóstico definitivo de uma das afeções em estudo (colangite) e não foram observadas alterações do parênquima hepático que permitissem estabelecer a relação pretendida entre as duas doenças.

Palavras-chave: Lipidose hepática felina; colangite; biliar.

Abstract

In this dissertation, it was intended to relate feline hepatic lipidosis and neutrophilic cholangitis, considering the hypothesis that the first could predispose or lead to the development of the second. In addition, the characterization and comparison of clinical findings, analytical parameters, abdominal ultrasonography, hepatic cytology and bile microbiology was made within group of 9 animals suspected of having one or both of these affections. The Inclusion criteria were felines, regardless of sex or age, with echographic and/or cytological abnormalities compatible with feline hepatic lipidosis and/or cholangitis, and that had a microbiological culture of bile. Hepatic cytology was performed in 67% of the total sample and allowed separation of the animals into groups and subgroups. In group A, were included the animals with suspicion of feline hepatic lipidosis confirmed by hepatic cytological examination - cases 1,2,4,7,8, (56%), and in group B were the animals with suspicion of feline hepatic lipidosis but with no evidence of this affection on cytological examination - case 5 (11%). Group C included the animals with clinical, analytic, and ultrasonographic suspicion of this affection but without record of hepatic cytological examination - cases 3, 6 and 9 (33%). Group A was further subdivided into A₁ and A₂, based on the suspicion of cholangitis concomitant or not, respectively.

All animals presented hepatic echotexture abnormalities - 89% had hepatic hyperechogenicity and only 11% (group B) hypoechogenicity. Thus, it is concluded that the concomitant presence of feline hepatic lipidosis may be the reason for the increase in liver echogenicity often described in animals with cholangitis. Of the animals submitted to cytological examination, 83% showed the presence of alterations compatible with the presence of feline hepatic lipidosis. In the cases that were suspected of cholangitis, it was only possible to observe the presence of inflammatory contents in case 5 (group B). This result shows that, in the presence of both diseases, liver cytology confirms only the diagnosis of feline hepatic lipidosis, without confirmation of cholangitis. In these situations it is recommended to perform histopathology. Bile microbiological culture was negative in 88% of the animals. Regarding the cases with suspected cholangitis, the positivity rate was 14% (1 positive case). The culture was positive for *Staphylococcus epidermidis*. The rate of positive cultures was low and the microorganism in question may have been isolated due to skin contamination of the sample or due to the feline grooming habits.

The major limitations of the present study were the low casuistic and the fact that hepatic histopathology was not performed. For this last reason, it was not possible to diagnose one of the affections under study (cholangitis). It was also not possible to observe alterations of the liver parenchyma and there to establish the desired relationship between the two diseases.

Keywords: Feline hepatic lipidosis; cholangitis; bile.

Índice

Agradecimentos.....	ii
Índice de Figuras.....	viii
Índice de tabelas.....	viii
Índice de gráficos.....	viii
Lista de abreviaturas.....	ix
1. Relatório de estágio.....	1
1.1 Atividades desenvolvidas.....	1
1.1.1 Consulta externa.....	1
1.1.1 Consultas de especialidade.....	2
1.1.2 Serviço de cirurgia.....	2
1.1.3 Serviço de Imagiologia.....	3
1.1.4 Serviço de internamento.....	3
1.2 Atividades complementares.....	4
1. Nota Introdutória.....	5
1.1 Hipótese 1: A lipidose hepática felina pode predispor a colangite neutrofílica.....	5
1.2 Hipótese 2: Colangite neutrofílica predispõe a lipidose hepática felina.....	5
2. Lipidose hepática felina.....	6
2.1 Classificação e doenças associadas.....	6
2.2 Lipidose hepática felina e a esteatose hepática não alcoólica no Homem.....	7
2.3 Particularidades felinas.....	8
2.3.1 Ácidos gordos essenciais.....	8
2.3.2 Catabolismo proteico.....	10
2.3.3 Aminoácidos.....	10
2.4 Etiologia.....	11
2.4.1 Aumento da libertação de ácidos gordos.....	11
2.4.2 Oxidação hepática.....	13
2.4.3 Esterificação de triglicéridos.....	14
2.5 Diagnóstico.....	15
2.5.1 História pregressa e sinais clínicos.....	15
2.5.2 Parâmetros analíticos.....	16

2.5.3	Citologia e histopatologia.....	18
2.5.4	Imagiologia	19
2.6	Tratamento	21
2.6.1	Fluidoterapia.....	21
2.6.2	Correção eletrolítica.....	21
2.6.3	Alimentação e sondas.....	22
2.6.4	Suplementos.....	23
2.6.5	Tratamentos adjuvantes	24
2.7	Prognóstico.....	24
3.	Colangite	25
3.1	Etiologia.....	25
3.2	Microbiota hepática e biliar	26
3.3	Comorbilidades.....	27
3.4	Diagnóstico.....	28
3.4.1	História pregressa e exame clínico	28
3.4.2	Hemograma e parâmetros bioquímicos	28
3.4.3	Imagiologia	29
3.4.4	Análise de bÍlis	30
3.4.5	Análise hepática	32
3.5	Tratamento	33
3.5.1	Antibioterapia.....	33
3.5.2	Terapêuticas de suporte	34
3.6	Prognóstico.....	34
4.	Estudo clínico	35
4.1	Objetivo	35
4.2	Material e Métodos	35
4.2.1	Processo de recolha de amostragem.....	35
4.2.2	Colheita e processamento de amostras.....	35
4.2.3	Separação por grupos e subgrupos	36
4.3	Apresentação e discussão de resultados.....	37
4.3.1	Grupos e subgrupos	37

4.3.2	Caraterísticas epidemiológicas da amostra, história pregressa e sinais clínicos.....	38
4.3.3	História pregressa e sinais clínicos	40
4.3.1	Alterações do hemograma	41
4.3.2	Parâmetros bioquímicos	43
4.3.3	Alterações urinárias	45
4.3.4	Ultrassonografia.....	46
4.3.5	Citologia hepática	49
4.3.6	Cultura de bÍlis	51
4.3.7	Animais sem citologia - Grupo C.....	53
4.3.8	Lipidose hepática - classificação.....	53
4.4	Considerações finais.....	54
5.	Conclusão.....	56
6.	Bibliografia	58
7.	Anexo 1 – Lista de problemas clínicos, analíticos, ultrassonográficos, citológicos e microbiológicos, que conduziram aos diagnósticos presuntivos.	74
8.	Anexo 2 – Características epidemiológicas; história pregressa e sinais clínicos da amostra em estudo.....	75
9.	Anexo 3 – Alterações ecográficas dos animais da amostra.....	76

Índice de Figuras

Figura 1 - Etapas da formação dos ácidos gordos polinsaturados de cadeia longa ácido araquidónico e ácido docosahexaenoico.....	9
Figura 2 - Ecografia hepatobiliar do caso 7.....	48
Figura 3 - Citologia hepática compatível com lipidose hepática felina.....	49
Figura 4 - Citologia hepática do caso 5	50

Índice de tabelas

Tabela 1 - Carga horária despendida por serviço durante o estágio curricular.	1
Tabela 2 – Doenças associadas à lipidose hepática secundária, ordenadas por prevalência.....	7
Tabela 3 - Suplementos alimentares utilizados no tratamento de lipidose hepática.....	23
Tabela 4 – Prevalência de alterações dos parâmetros analíticos em animais com colangite.....	29
Tabela 5 – Teste de identificação bioquímica segundo a estirpe de bateria	36
Tabela 6 - Conclusões da citologia hepática e resultados das culturas de bÍlis dos animais da amostra.....	37
Tabela 7 - Caracterização da amostra total quanto ao sexo e à idade	38
Tabela 8 – Valores de hemograma e leucograma dos animais da amostra.....	42
Tabela 9 – Parâmetros bioquímicos dos animais da amostra.....	43
Tabela 10 – Valor sérico dos electrolitos potássio e fósforo, nos animais da amostra	45
Tabela 11 - Urianálise dos animais em estudo	46
Tabela 12 – Valores de ureia e creatinina nos animais da amostra	54
Tabela 13 – Valor de DGGr lípase dos casos 4 e 6.....	54

Índice de gráficos

Gráfico 1 - Distribuição da média de idades dos animais da amostra.....	39
Gráfico 2 – Prevalência dos sinais clÍnicos anorexia; ictérica; desidratação; letargia/depressão e hipertermia na amostra em estudo.....	41
Gráfico 3 – Frequência absoluta de achados ecográficos nas vias biliares dos animais em estudo.	48

Lista de abreviaturas

AGPCL: Ácidos gordos polinsaturados de cadeia longa;

ALB: Albumina;

ALT: Alanina aminotransferase;

AST: Aspartato aminotransferase;

BID: (do latim) *bis in die* – duas vezes por dia;

CAMV's: Centros de Atendimento Médico-Veterinários;

CHCM: Concentração da hemoglobina corpuscular média;

CI: Cistite idiopática;

CPU: Colecistocentese percutânea guiada por ultrassonografia;

CPT-I: Carnitina-Palmitoil Transferase I;

DBC: Ducto biliar comum;

DRC: Doença renal crônica;

DTUI: Doença do trato urinário inferior;

E.coli: *Escherichia coli*;

EHNA: Esteatose hepática não alcoólica;

FAS: Fosfatase Alcalina sérica;

FE: Fêmea esterilizada;

FI: Fêmea inteira;

FISH: *Fluorescent In Situ Hybridization* (Hibridação *in situ* fluorescente);

GGT: Gama-glutamyl transpeptidase;

HCM: Hemoglobina corpuscular média;

HDL: *High-Density Lipoproteins* (lipoproteínas de densidade alta);

HEV-FMV: Hospital Escolar Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária;

IBD: *Inflammatory Bowel Disease* (Doença inflamatória intestinal);

LDL: *Low-Density Lipoproteins* (lipoproteínas de densidade baixa);

MC: Macho castrado;

MI: Macho inteiro;

n: número de animais;

N: Valor dentro do intervalo de referência;

NER: Necessidade energética de repouso;

NS: Não segmentados;

PAAF: Punção aspirativa por agulha fina;

PCR: *Polymerase chain reaction*;

PT: Proteínas totais;

S: Segmentados;

SAME: S-adenosil-metionina;

SID: (do latim) *semel in die* – uma vez por dia;

TC: Tomografia computadorizada;

TID: (do latim) *ter in die* – três vezes por dia;

UIDI: Unidade de isolamento de doenças infecciosas;

WSAVA: *World Small Animal Veterinary Association*;

VCM: Volume corpuscular médio;

VLDLs: *Very Low-Density Lipoproteins*
(lipoproteínas de densidade muito baixa).

Símbolos: ">" Maior; "=" Igual.

1. Relatório de estágio

O estágio curricular foi realizado na Unidade de Animais de Companhia do Hospital Escolar Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária (HEV-FMV), da Universidade de Lisboa. Decorreu de 18 de setembro de 2017 a 20 de março de 2018 (seis meses), culminando num total de 1080 horas, sob a orientação do Dr. Gonçalo Vicente.

Este hospital providencia consultas de primeira e segunda opinião, e consultas de referência para as especialidades: medicina interna; oftalmologia; cardiologia; neurologia; endocrinologia; ortopedia; comportamento animal; dermatologia; oncologia; clínica de animais exóticos; cirurgia; doenças infecciosas; reprodução e obstetrícia. O HEV-FMV está equipado com unidades de internamento (geral e isolamento) e providencia uma vasta gama de exames complementares de diagnóstico. O tempo de estágio foi dividido num escalonamento rotativo entre diferentes serviços com uma duração variável em cada um destes (tabela 1).

Tabela 1 - Carga horária despendida por serviço durante o estágio curricular.

	Serviço	Duração
<i>Especialidades</i>	Consulta Externa	243 Horas
	Cirurgia	168 Horas
	Medicina Interna	51 Horas
	Oftalmologia	40 Horas
	Oncologia	32 Horas
	Dermatologia	80 Horas
<i>Imagiologia</i>	Radiologia	72 Horas
	Ecografia	80 Horas
<i>Internamento</i>	Turnos diurnos	144 Horas
	Turnos noturnos	120 Horas
	UIDI	50 Horas
Total		1080 Horas

Legenda: UIDI - Unidade de isolamento de doenças infecciosas

1.1 Atividades desenvolvidas

1.1.1 Consulta externa

No serviço de consulta externa os turnos tiveram a duração de 8 horas. Aqui, a estudante presenciou consultas de aconselhamento médico geral e de profilaxia. Muitas vezes, durante este tempo, os estagiários também tinham oportunidade de assistir a consultas de especialidade, com especial destaque para neurologia, ortopedia, cardiologia e medicina de animais exóticos, que decorriam com frequência neste hospital. No serviço de consulta externa, os estagiários, autonomamente, recebiam os animais e os seus tutores, procediam à pesagem, recolha da anamnese e realização

do exame físico completo e específico consoante o motivo da consulta. Por fim, estavam encarregues de transmitir e discutir as informações recolhidas, bem como o seguimento clínico do paciente, com o médico veterinário responsável pelo caso. Nestas 243 horas (tabela 1) a estudante teve oportunidade de realizar outras atividades como contenção e manipulação de animais exóticos; colheita de sangue; administrações de terapêutica farmacológica; citologias nodulares, cutâneas e auriculares e observação microscópica de esfregaços.

1.1.1 Consultas de especialidade

Nas especialidades de medicina interna, oftalmologia, oncologia e dermatologia, a estudante acompanhou as atividades desenvolvidas pelos clínicos que se dedicam essencialmente a estas áreas específicas. A área de medicina interna, encontra-se diferenciada da consulta externa uma vez que se refere ao tempo despendido a acompanhar um especialista diplomado pelo *European College of Veterinary Internal Medicine* nesta área. Nesta especialidade, as horas foram despendidas em consultas, nas quais foi possível observar e discutir entidades nosológicas pouco frequentes (por exemplo enteropatia por perda de proteína) e na realização de rinoscopias e endoscopias altas. Em oftalmologia foi praticado o exame oftálmico completo e o uso de ferramentas como teste de *Schirmer*, teste de fluoresceína; tonómetro digital (Tono-pen®); lâmpada de fenda e oftalmoscópio e assistiu-se a eletrorretinografias. Em oncologia, a estudante presenciou e participou, com a supervisão do enfermeiro desta área, na realização das análises de controlo (por exemplo hemograma); cálculo, preparação e administração de fármacos antineoplásicos. Em dermatologia, destaca-se a realização de citologias cutâneas e auriculares, bem como raspagens profundas.

1.1.2 Serviço de cirurgia

No serviço de cirurgia os turnos tiveram a duração de 8 horas. Os estagiários tinham como responsabilidade consultar o curso clínico de todos os animais a intervencionar no dia, fazendo um levantamento das análises pré-cirúrgicas e achados relevantes a ter em consideração para cada paciente (por exemplo insuficiência cardíaca; insuficiência renal crónica). Eram também responsáveis pela receção dos doentes, confirmando com o dono informações relativas ao cumprimento do período de jejum, medicação em curso, afeções ou alergias que o animal fosse portador. Na sala de preparação cirúrgica, sob vigilância dos enfermeiros e/ou médicos do serviço, a estudante executou cateterizações endovenosas; instituição de fluidoterapia; cálculo, preparação e administração de pré-medicação e fármacos de indução anestésica; intubação; preparação da zona cirúrgica (tricotomia, limpeza e assepsia) e posicionamento do animal na mesa cirúrgica. Durante a cirurgia, tomou o papel de ajudante de cirurgia, circulante ou anestesista. A estagiária teve oportunidade de presenciar e de cooperar em cirurgias de tecidos moles, ortopedia, neurologia e de especialidade oftalmológica. Aos estagiários era também delegada a observação e

monotorização dos pacientes no pós-cirúrgico, a passagem dos casos cirúrgicos ao internista de serviço e o contacto telefónico com o dono.

1.1.3 Serviço de Imagiologia

No serviço de imagiologia os turnos tiveram a duração de 8 horas. A estudante acompanhou os profissionais que trabalham em exclusividade nas áreas de radiologia (radiografia digital e tomografia computadorizada - TC) e ecografia. Na radiologia, participou ativamente no posicionamento dos pacientes para radiografia abdominal, torácica e do esqueleto axial e apendicular; indução, manutenção e recuperação anestésica dos pacientes submetidos a TC e discussão de achados radiográficos. Participou também em radiografias intraorais e mielografias. Na radiologia, também participou ativamente em drenagens de pneumotórax. Na ecografia observou e teve a oportunidade de praticar, com acompanhamento médico, ecografia abdominal. Também teve oportunidade de presenciar, em menor escala, ecografia torácica (por exemplo punção de massas torácicas, colheita de derrames pleurais e do pericárdio), ecocardiografia e ecografia ocular. A estudante realizou cistocentese e observou a realização de punções aspirativas por agulha fina (PAAF) de fígado e colheitas de bÍlis por colecistocentese percutânea ecoguiada. Observou também drenagem de derrames pleurais e abdominais.

1.1.4 Serviço de internamento

No serviço de internamento geral, os turnos tiveram a duração de 12 horas e podiam ser diurnos ou noturnos. Neste departamento a administração de medicamentos (via intramuscular, subcutânea, endovenosa e oral); a monotorização e estabilização de doentes; a medição de pressão arterial; a administração de alimentos e a higienização de sondas (nasogástricas e esofágicas); a introdução de algÍalias e desobstrução uretrais; introdução de sondas nasogástricas e enemas foram algumas das atividades mais frequentes. A estudante também teve a oportunidade de participar em transfusões sanguíneas; ressuscitação de pacientes em paragem cardiorrespiratória através de suporte básico e avançado de vida, e de presenciar procedimentos como colheita de medula óssea. Neste departamento, no início de cada turno, era feita a passagem de casos entre médicos e entre enfermeiros. A aluna presenciou e foi estimulada a participar neste processo, sendo questionada ativamente sobre achados, decisões clÍnicas e diagnósticos diferenciais dos diferentes casos. Após os turnos noturnos, a estudante era responsável por escolher e preparar um caso clÍnico de um dos animais internados para na manhã seguinte transmitir e discutir com médicos durante a passagem entre turnos. No internamento da unidade de isolamento de doenças infecciosas (UDIC) os turnos tiveram a duração de 5 horas diurnas. Aqui, as condições de trabalho diferiam do internamento geral. Na UDIC trabalha-se sob pressão atmosférica negativa e é obrigatório o uso de proteção individual descartável.

1.2 Atividades complementares

Durante o estágio, semanalmente realizaram-se apresentações sobre temáticas de interesse, feitas pelos estagiários aos colegas e à comunidade clínica do HEV-FMV. O objetivo passou por aprofundar conhecimentos e proporcionar momentos de discussão clínica e troca de experiências entre todos os membros presentes. A estudante, no dia 8 de fevereiro de 2018, apresentou o tema 'Exame neurológico: bases do exame neurológico e localização de algumas lesões.

1. Nota Introdutória

O assunto explorado nesta dissertação surgiu do reparo feito por diferentes médicos veterinários dedicados à área de ecografia, que afirmam verificar com frequência achados compatíveis com lipidose hepática felina e com colangite concomitantes, em gatos com suspeita clínica de patologia hepatobiliar. Nesta dissertação é discutida a relação entre estas duas doenças, considerando a hipótese de uma destas poder predispor ou levar ao desenvolvimento da segunda, segundo duas hipóteses.

1.1 Hipótese 1: A lipidose hepática felina pode predispor a colangite neutrofílica

Fisiologicamente há presença de microbiota, com suspeita de origem entérica, na circulação hepática (Niza, Ferreira, Peleteiro, & Vilela, 2004; Sung, Costerton, & Shaffer, 1992a). Esta microbiota pode atingir o fígado por via portal ou por ascensão retrógrada através do ducto biliar comum (DBC) (Twedt, Cullen, McCord, Janeczko, Dudak & Simpson, 2014b). Estes agentes são neutralizados ou inativados pelos mecanismos de defesa hepáticos, sendo excretados na forma inativa na bÍlis. No entanto, quando ocorrem alterações hepáticas, como por exemplo, estase do fluxo biliar, estes mecanismos ficam comprometidos (Moore & Gregory, 2007) e predis põem ao crescimento bacteriano, aumentando o risco de infecção oportunista no sistema hepatobiliar (Center, 2012). Na lipidose hepática felina, ocorre colestase intra-hepática grave (Center, 2005). A autora questiona a possibilidade de esta alteração comprometer os mecanismos de proteção hepáticos, levar à multiplicação dos microrganismos nas vias biliares intra-hepáticas, causando chamada de células inflamatórias, nomeadamente de neutrófilos, para as vias biliares, e dando origem a uma colangite neutrofílica aguda com possível envolvimento da vesícula biliar (colecistite). A colangite neutrofílica é uma afeção das vias biliares, caracterizada pela presença de bactérias e conteúdo inflamatório predominantemente neutrofílico, cuja etiologia é ainda desconhecida (Cullen, Ingh & Winkle, 2006).

1.2 Hipótese 2: Colangite neutrofílica predis põe a lipidose hepática felina

A colangite neutrofílica está associada a diminuição da ingestão/anorexia (Twedt, Armstrong & Simpson, 2014a), o que constitui um fator de risco para o desenvolvimento de lipidose hepática felina concomitante (Center, 2005). Esta hipótese está descrita na literatura, na medida em e a colangite é uma das doenças mais frequentemente associadas à lipidose hepática secundária (Valtolina & Favier, 2017; Armstrong & Blanchard, 2009; Center, 2005; Dimski, 1995).

2. Lipidose hepática felina

A lipidose hepática felina é a doença hepatobiliar mais comum no gato (Center, 2005; Hall, Barstad, & Connor, 1997). Trata-se de uma doença metabólica, potencialmente fatal, comum nos gatos domésticos (Center, 2005). A *World Small Animal Veterinary Association* (WSAVA) classifica-a histopatologicamente como uma doença parenquimatosa que é caracterizada pela presença de lesões hepatocelulares reversíveis (Cullen *et al.*, 2006), nomeadamente vacúolos citoplasmáticos com aparência lipídica, distribuídos de forma difusa em mais de 50% dos hepatócitos (Center, Guida, Zanelli, Dougherty, Cummings & King, 1993a). Os termos esteatose, lipidose ou fígado gordo, referem-se à presença de vacúolos lipídicos nos hepatócitos e são muitas vezes usados como sinónimos pelos patologistas (Cullen *et al.*, 2006). Este dado pode ser não patológico e estar presente em animais com excesso de peso, ou pode surgir como resposta a anorexia num curto espaço de tempo ou, também, surgir de repercussões hepáticas devidas a alterações metabólicas sistémicas. Nos gatos com síndrome lipidose hepática, esta acumulação é grave e causa alteração da função hepática, podendo levar a falência hepática e à morte do animal (Watson, 2017). A presença de vacuolização grave, causa distensão do citosol dos hepatócitos, colapso dos canalículos biliares e leva a colestase grave e a comprometimento do funcionamento hepático (Center, 2005; Center *et al.*, 1993a). Apesar de a fisiopatologia desta doença ainda ser mal compreendida, sabe-se que, a obesidade (Kocabağlı, Kutay, Dokuzeylül, Süer, & Apt, 2017; Verbrugghe & Bakovic, 2013), a anorexia e o stress são fatores predisponentes importantes. O grau e a duração da anorexia necessários para desencadear a doença parecem ser variáveis (Watson, 2017).

2.1 Classificação e doenças associadas

A lipidose hepática pode ser primária (também chamada de idiopática) ou secundária (Center, Crawford, Guida, Erb & King, 1993b). Na lipidose hepática primária, um animal saudável apresenta um período de hiporexia ou anorexia, por diminuição do alimento disponível, por administração de alimentos não palatáveis ou por diminuição da ingestão devido a stress (mudança repentina da dieta; mudanças de residência ou de dono; introdução de novos animais ou pessoas na residência) (Blanchard, Paragon, Serougne, Ferezou, Milliat & Lutton, 2004). Estes animais não possuem afeções concomitantes noutros órgãos ou sistemas que sejam a causa da diminuição de ingestão (Biourge, Massat, Groff, *et al.*, 1994; Center *et al.*, 1993b).

Na lipidose hepática secundária ocorre inapetência ou má assimilação como consequência de uma doença subjacente. Esta é a forma mais comum da doença e ocorre em cerca de 95% dos animais (Armstrong & Blanchard, 2009; Center, 2005). A lipidose hepática secundária pode ser encontrada em associação com outras doenças, como colangite (Brown, Mauldin, Armstrong, Moroff, & Mauldin, 2000), pancreatite (Akol, Washabau, Saunders, & Hendrick, 1993), doença inflamatória intestinal (*Inflammatory Bowel Disease* - IBD) (Kuzi, Segev, Kedar, Yas, & Aroch, 2017), neoplasias (Gorman,

Sharkey, Armstrong, Little, & Rendahl, 2016), diabetes mellitus (Cooper, Drobatz, Lennon, & Hess, 2015), hipertiroidismo (Center, 2005) ou doença do trato urinário inferior (DTUI) (Vieira, Mello, & Oliveira, 2017). Alguns animais podem apresentar mais do que uma afeção subjacente (Cornelius & Jacobs, 1989 citado por Center, 2005). As principais doenças associadas à lipidose hepática secundária estão apresentadas na tabela 2.

Tabela 2 – Doenças associadas à lipidose hepática secundária, ordenadas por prevalência. Adaptada de Webb, 2018, com base em Center, 2005; Valtolina & Favier, 2017; Armstrong & Blanchard, 2009 e Dimski, 1995.

Doença gastrointestinal
- Doença inflamatória intestinal (IBD)
- Linfoma gastrointestinal
Doença hepática
- Colangite: neutrofílica aguda e crónica linfoplasmocítica
Pancreatite
- Aguda necrotizante
- Crónica
Alterações do trato urinário inferior
- Obstrução uretral
- Inflamação idiopática (DTUI, CI)
Endocrinopatias
- Diabetes mellitus
- Hipertiroidismo
Doença renal
- Doença renal crónica
- Uretrolitíase
Neoplasia não relacionada com o trato alimentar
Stress
- Mudança na dieta ou no ambiente

Legenda: DTUIF - doença do trato urinário inferior; CI - cistite idiopática.

2.2 Lipidose hepática felina e a esteatose hepática não alcoólica no Homem

A esteatose hepática não alcoólica (EHNA) é uma afeção hepática crónica comum no Homem. Caracteriza-se pela deposição difusa de gordura (esteatose) no fígado. Nos indivíduos não alcoólicos está fortemente correlacionada com obesidade (principalmente visceral), dislipémia e

com insulinoresistência (associada à obesidade ou a outras afeções como a diabetes *melittus*) (Abdelmalek & Diehl, 2015). A EHNA é geralmente assintomática, benigna e reversível, mas predispõe o fígado a lesão hepática, podendo levar ao desenvolvimento de esteatohepatite. A esteatohepatite, por sua vez, predispõe a fibrose, a cirrose e em última instância a tumores hepáticos (Adams, Angulo & Lindor, 2005). A fisiopatologia da EHNA assemelha-se em muitos aspetos à da lipidose hepática felina, e por esta razão, os mecanismos que lhe estão associados são alvo de comparação e estudo para medicina veterinária (Valtolina & Favier, 2017a). No entanto, no gato, a lipidose hepática felina não desencadeia esteatohepatite, mas torna-se fatal num curto espaço de tempo se não for instituída uma terapêutica apropriada rápida (Biourge *et al.*, 1993).

2.3 Particularidades felinas

Os gatos, como carnívoros estritos, têm particularidades no metabolismo lipídico e proteico (Verbrugghe & Bakovic, 2013; Zoran, 2002), que lhes confere necessidades em ácidos gordos essenciais, aminoácidos e vitaminas, que diferem dos herbívoros e dos omnívoros. Estes componentes podem encontrar-se em deficiência em situações de anorexia e são considerados cofatores importantes no desenvolvimento de lipidose hepática no gato (Verbrugghe & Bakovic, 2013; Center, 2005).

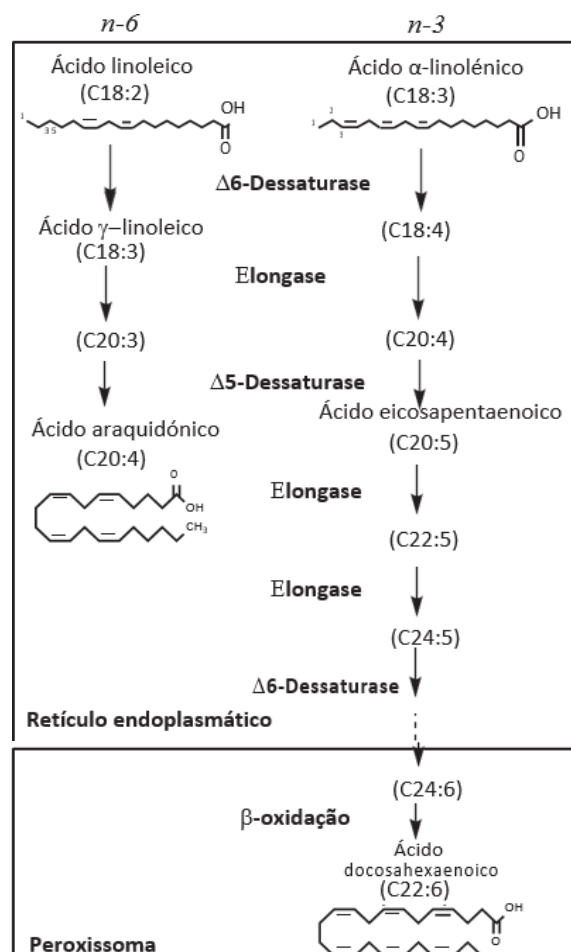
2.3.1 Ácidos gordos essenciais

Os mamíferos são incapazes de produzir ácidos gordos essenciais como o ácido linoleico (18:2n-6) e o ácido α -linoleico (18:3n-3). Para além desta afeção os gatos tem capacidade limitada de produção de ácidos gordos polinsaturados de cadeia longa (AGPCL), como o ácido araquidónico e o ácido docosahexaenoico, a partir dos ácidos gordos essenciais supracitados (figura 1) (Valtolina & Favier, 2017a). Esta limitação deve-se a uma atividade diminuída das enzimas D5-dessaturase e D6-dessaturase (Pawlosky, Barnes & Salem (1994) citado por Ibrahim, Bailey, Sunvold, & Bruckner, 2003). Os AGPCL, especialmente os da espécie n-3, como o ácido docosahexaenoico, conferem proteção hepática (Pawlosky *et al.*, 1994; Mahfouz, Smith & Kummerow, 1984, citados por Valtolina & Favier, 2017a), uma vez que favorecem a oxidação de ácidos gordos ao invés do armazenamento de triglicéridos (redirecionam a glucose da síntese de ácidos gordos para a síntese de glicogénio) (Videla, Rodrigo, Araya, & Poniachik, 2004). As dietas deficitárias em AGPCL-3 provocam a acumulação lipídica hepática no homem e no gato (Szabo, Ibrahim, Sunvold, Dickey, Rodgers, Toth, Boissonneault & Bruckner, 2000). Na lipidose hepática felina, há diminuição do número de mitocôndrias e de peroxissomas (Center *et al.*, 1993a; Szabo *et al.*, 2000), que pode ser agravada pela privação de AGPCL-3, uma vez que estes compostos são importantes para a integridade das membranas destes organelos (Hall, Barstad & Connor, 1997 citado por Ibrahim *et al.*, 2003).

Acrescenta-se ainda que, no Homem e no murganho, o perfil plasmático de ácidos gordos varia entre sexos, as fêmeas na pré-menopausa ou não esterilizadas, têm concentrações de AGPCL

superiores aos machos, tanto no plasma, como no fígado. No murganho, esta diferença desaparece após a gonadectomia (Childs, Romeu-Nadal, Burdge, & Calder, 2010; Bakewell, Burdge, & Calder, 2006; Giltay, Gooren, Toorians, Katan, & Zock, 2004) uma vez que o estrogênio estimula a atividade das dessaturases (Childs *et al.*, 2010; Oztekin, Tiftik, Baltaci, & Mogulkoc, 2007; Pawlosky, Hibbeln, Lin, & Salem, 2003), e da hormona *sensitive-lipase*, e diminui a concentração plasmática de triglicéridos e de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) em mulheres pré-menopausa (Magkos, Patterson, Mohammed, Klein, & Mittendorfer, 2007). Valtolina *et al.* (2017b) verificaram que, no gato, à semelhança do homem e do murganho também existe dimorfismo lipídico sexual nos animais saudáveis. No entanto, as fêmeas inteiras têm níveis elevados de ácido araquidônico no fígado e no plasma, mas não de ácido docosahexaenoico. Este fator pode levar a que haja uma predisposição das fêmeas inteiras para o desenvolvimento de lipidose hepática felina. No entanto, Valtolina *et al.* (2017b) não verificou aumento do risco de desenvolvimento desta patologia se as mesmas forem esterilizadas (Valtolina, Vaandrager, Favier, Tuohetahunttila, Kummeling, Jeusette, Rothuizen & Robben, 2017b).

Figura 1 - Etapas da formação dos ácidos gordos polinsaturados de cadeia longa ácido araquidônico e ácido docosahexaenoico, segundo Appolinário, Derogis, Yamaguti, & Miyamoto (2011)



2.3.2 Catabolismo proteico

Os gatos têm necessidades proteicas alimentares superiores aos omnívoros e herbívoros. Superiores são também as perdas endógenas de azoto, a atividade *in vitro* das enzimas de catabolismo proteico e, para além disso, estes animais parecem ter capacidade limitada de ajustar a oxidação proteica a dietas com baixos índices proteicos (Eisert, 2011; Center, 2005). Por esta razão, em situações de anorexia prolongada, desenvolvem rapidamente deficiência em aminoácidos essenciais e défices proteicos (Valtolina & Favier, 2017a) estando as concentrações séricas de albumina, diminuídas em cerca de 50%, ou mais, nos animais com lipidose hepática (Center, 2005).

Num estudo realizado por Rogers *et al.* (1977), animais sujeitos a duas dietas com diferentes níveis de proteína (70% e 17% de soja) não variaram a atividade das enzimas catabólicas em função da dieta. Estes resultados permitiram concluir que as enzimas hepáticas que catabolizam os aminoácidos têm sempre uma atividade permanentemente elevada, levando a um desperdício de aminoácidos e incapacidade de conservar azoto.

No entanto, Silva e Mercer (1985), num estudo *in vitro*, contrariaram o concluído por Rogers (1977), verificando que ocorre adaptação da oxidação proteica em relação à fração de proteína na dieta (17,5% versus 70% de proteína de soja). Outros trabalhos mais recentes apoiam o descrito por Silva e Mercer (Green, Ramsey, Villaverde, Asami, Wei & Fascetti, 2008; Russell, Murgatroyd, & Batt, 2002; Russell, Loble, Rawlings, Millward, & Harper, 2000). Green *et al.* (2008) verificaram, com base na calorimetria indireta, que gatos alimentados com quatro concentrações diferentes de proteína na dieta (7,5%; 14,2%; 27,1% e 49,6%), conseguem adaptar-se a uma ampla faixa de ingestão proteica (14% - 50% EM), desde que, seja cumprido um requisito mínimo de proteína de manutenção (10% – 11%) (National Research Council, 2006 citado por Verbrugghe & Bakovic, 2013b)

A razão pela qual os gatos não conseguem ajustar o catabolismo de aminoácidos, de modo a diminuir a ingestão de proteína, não é clara. Eisert (2011) sugere que a elevada exigência proteica dos felinos é resultado de uma procura metabólica elevada de glicose, utilizada para suprir um cérebro proporcionalmente grande comparado com a estatura destes animais, e que, poderá ser feito às custas de gliconeogénese baseada em aminoácidos.

2.3.3 Aminoácidos

No que toca aos aminoácidos, merecem especial atenção a alanina, a arginina, a citrulina, a taurina e a metionina. Na lipidose hepática felina, estes aminoácidos chegam a apresentar uma diminuição de cerca de 50% (Center, 2005).

A arginina é um aminoácido essencial, que o gato, ao contrário do cão, não consegue sintetizar em quantidade suficiente por insuficiência dos seus precursores (citrulina e ornitina). Por isto, é

essencial a sua ingestão na dieta (Zoran, 2002). A arginina participa na destoxificação da amônia através do ciclo da ureia e, em situações de anorexia, quando o rácio de ingestão de arginina em comparação com a de proteína é diminuto, pode conduzir a hiperamoniemia (Center, 2005). Por esta razão, o déficit em arginina pode contribuir para o desenvolvimento de encefalopatia hepática e ser agravada por hipocaliemia e déficit da função hepática (Valtolina & Favier, 2017a).

A taurina é importante na estabilidade e função das membranas dos hepatócitos e dos seus organelos (Cantafora, Blotta, Rossi, Hofmann, & Sturman, 1991), e, nos gatos, é essencial para que ocorra a conjugação dos ácidos biliares, permitindo a livre filtração de bilirrubina no rim (Center, 2005). Os gatos não conseguem sintetizar quantidade suficiente dos seus precursores (como a metionina ou a cisteína). Nesta espécie, a deficiência em taurina ocorre durante a anorexia e já foi descrita em animais obesos com restrição alimentar (Biourge *et al.*, 1994) e em animais com lipidose hepática clínica (Center, 1991 citada por Brown *et al.*, 2000). Center (2005) refere que, gatos com lipidose hepática possuem concentrações sanguíneas altas de ácidos biliares e a baixas de taurina.

A metionina, em conjunto com ATP (adenosina trifosfato), forma a S-adenosil-metionina (SAME), que é o dador universal de grupos metil para as reações de metilação e está envolvida em inúmeros processos fisiológicos, como por exemplo, na síntese de glutatona (Valtolina & Favier, 2017). A glutatona é um potente antioxidante que confere hepatoproteção e a sua concentração está diminuída em gatos com doença hepática (Center, Warner, & Erb, 2002) e no Homem com EHNA (Kalhan, Guo, Edmison, Dasarathy, McCullough, Hanson & Milburn, 2011). Por outro lado, a metionina e a S-adenosil-metionina, são precursoras da L-carnitina (Zoran, 2002) Este aminoácido, como será explicado mais à frente, tem um papel fundamental na beta oxidação hepática. A cobalamina (vitamina B₁₂) é necessária para a síntese de metionina, uma reação muito importante quando o *intake* deste aminoácido é baixo. A deficiência nesta vitamina também é um dos possíveis fatores de agravamento das alterações metabólicas que promovem a lipidose hepática (Center, 2005).

2.4 Etiologia

A etiologia da lipidose hepática ainda é pouco conhecida, mas pensa-se que seja multifatorial e que envolva mecanismos relacionados com (1) um excesso de entrega de ácidos gordos no fígado, por aumento da lipólise periférica, resistência periférica à insulina e síntese *De novo* de ácidos gordos, (2) uma grande sobrecarga hepática na oxidação destes compostos e (3) dificuldade em enviar para a corrente sanguínea e de armazenar, os compostos formados.

2.4.1 Aumento da libertação de ácidos gordos

O balanço energético negativo causado pela anorexia é a causa primária da lipidose hepática felina (Armstrong & Blanchard, 2009). Durante períodos de anorexia parcial ou completa, ocorre lipólise periférica intensa, através da estimulação dos tecidos pela hormona lípase sensível (Brown,

Mauldin, Armstrong *et al.* 2000). Esta hormona catalisa a hidrólise dos triglicéridos em ácidos gordos livres e em glicerol (Brown *et al.*, 2000), libertando para a corrente sanguínea grandes quantidades de ácidos gordos livres (Pazak, Bartges, Cornelius, Scott, Gross & Huber, 1998). Os animais com lipidose hepática possuem concentrações sanguíneas de ácidos gordos livres muito superiores aos de animais saudáveis (Brown *et al.*, 2000). A composição dos ácidos gordos presentes no fígado e no tecido adiposo de animais com lipidose hepática é muito semelhante, levando a crer que o processo predominante é a mobilização das reservas corporais (Hall *et al.*, 1997).

A atividade da hormona lípase sensível é estimulada pela atividade de outras, como a glucagina, as hormonas tiroideias, a epinefrina e a norepinefrina, os glucocorticoides e a hormona do crescimento, e é inibida pela insulina (Armstrong & Blanchard, 2009). Na lipidose hepática, ocorre diminuição dos níveis plasmáticos de insulina, manutenção dos níveis de glucagina (Brown *et al.*, 2000) e aumento das catecolaminas (associadas ao stress), promovendo assim a ação da hormona lípase sensível (Stonehewer, 2004 citado por Silva, 2012).

Nos animais com lipidose hepática felina, além da diminuição da concentração plasmática de insulina há também resistência periférica à mesma, devido à obesidade presente na maioria destes animais (Hoenig, Thomaseth, Waldron, & Ferguson, 2007), ao excesso de ácidos gordos livres circulantes (Aroch, Shechter-Polak, & Segev, 2012; Armstrong & Blanchard, 2009; Biourge *et al.*, 1997), há diminuta atividade da proteína transportadora de glucose e ainda ao aumento da quantidade de VLDLs circulantes (Margarethe Hoenig, Wilkins, Holson, & Ferguson, 2003). O tecido adiposo tem uma função endócrina na qual secreta adipocinas, algumas das quais insulino-sensibilizantes, nomeadamente a adiponectina e a leptina, capazes de diminuir a acumulação de gordura em tecidos não adipocitários (Mazaki-Tovi, Abood, Segev, & Schenck, 2013; Hoenig *et al.*, 2007). Nos gatos saudáveis e no Humano, a concentração sérica de insulina, leptina e triglicéridos é inversamente proporcional à de adiponectina. Na EHNA as concentrações séricas de adiponectina diminuem, mas nos gatos com lipidose hepática felina, a concentração de adiponectina está diminuída e a de leptina está aumentada (Mazaki-Tovi *et al.*, 2013).

Em adição, ocorre a lipogénese *De novo*. No gato, em contraste com o Humano e roedores, a lipogénese *De novo* ocorre maioritariamente no tecido adiposo, e em menor escala no fígado, na glândula mamária e no músculo (Valtolina & Favier, 2017a). Nos gatos, este processo ocorre a partir do acetato formando-se palmitato (um ácido gordo), que pode ser encontrado no tecido adiposo e no fígado de gatos com lipidose hepática e não no de animais saudáveis (Hall *et al.*, 1997).

Os ácidos gordos livres são metabolizados por vários tecidos e removidos da circulação pelo fígado. Uma vez nos hepatócitos ou são oxidados (beta oxidação) para a produção de energia – corpos cetónicos, ou são convertidos em fosfolípidos, colesterol ou ainda, re-esterificados em triglicéridos (Herdt & Sayegh, 2013; Brown *et al.*, 2000).

2.4.2 Oxidação hepática

A beta-oxidação de ácidos gordos ocorre nas mitocôndrias dos hepatócitos e produz Acetil-CoA. Este componente, pode entrar no ciclo de Krebs produzindo energia, e/ou formar corpos cetónicos (Armstrong & Blanchard, 2009). Os ácidos gordos de cadeia curta e média entram livremente na mitocôndria, enquanto os ácidos gordos de cadeia longa necessitam de ser combinados com moléculas de L-carnitina e o seu transporte para a mitocôndria é regulado pela ação da enzima Carnitina-Palmitoil Transferase I (CPT-I) (Herdt & Sayegh, 2013; Valtolina & Favier, 2017a). Os corpos cetónicos formados podem ser de três tipos: acetoacetato, B-hidroxibutirato e acetona. Os dois primeiros, ao deixarem o fígado, podem ser utilizados como fonte de energia pelos restantes tecidos (Armstrong & Blanchard, 2009). A acetona é eliminada na urina ou expirada na respiração. Quando expirada, é responsável pela alteração do hálito que alguns animais com lipidose hepática podem apresentar (Armstrong & Blanchard, 2009). Os gatos com lipidose hepática possuem concentrações séricas de corpos cetónicos superiores aos animais saudáveis, nomeadamente ácido beta-hidroxibutirato (Aroch *et al.*, 2012; Blanchard *et al.*, 2004; Aroch; Pazak *et al.*, 1998; Biourge *et al.*, 1994).

Uma vez que a entrada de ácidos gordos na mitocôndria requer a presença de L-carnitina, uma deficiência da mesma poderia explicar o acumular de ácidos gordos no fígado. Os ensaios que medem a concentração de L-carnitina em diferentes tecidos de gatos afetados com lipidose hepática felina, não apoiaram esta hipótese (Blanchard, Paragon, Milliat, & Lutton, 2002), mas quando suplementados com esta substância, verifica-se atenuação da acumulação lipídica hepática, aumento da viabilidade celular e os animais recuperam com maior facilidade (Kruitwagen, Oosterhoff, Vernooij, Schrall, van Wolferen, Bannink, Roesch, van Uden, Molenaar, Helms, Grinwis, Verstegen, van der Laan, Huch, Geijssen, Vries, Clevers, Rothuizen, Schotanus, Penning & Spee, 2017). Este facto pode indicar que as concentrações de L-carnitina em estado catabólico apesar de aumentadas, podem não ser suficientes face à necessidade (Valtolina & Favier, 2017a).

Nos animais com lipidose hepática há um aumento da oxidação metabólica causado por um aumento da taxa de oxidação mitocondrial; diminuição da concentração do antioxidante glutatona (Center *et al.*, 2002) e circulação sanguínea de grande quantidade de ácidos gordos livres, que idealmente, deveriam de estar ligados à albumina. Associado ao aumento da taxa de oxidação mitocondrial há diminuição em número e alteração da função destas estruturas (pleomórficas) (Center *et al.*, 1993). Na EHNA a alteração da beta oxidação por disfunção mitocondrial já foi descrita como uma possível causa da acumulação lipídica (Wei, Rector, Thyfault, & Ibdah, 2008). Também há redução e alteração morfológica de peroxissomas, e diminuição da quantidade de retículo endoplasmático, do complexo de Golgi e de lisossomas (Center *et al.*, 1993b).

2.4.3 Esterificação de triglicéridos

Uma via alternativa para o metabolismo é a re-esterificação dos ácidos gordos em triglicéridos. Os triglicéridos podem acumular-se em vacúolos dentro dos hepatócitos e/ou ser incorporados em VLDLs e secretados para o sangue (Armstrong & Blanchard, 2009; Alpers, Sabesin, White, 1993 citado por Brown *et al.*, 2000). O fígado responde ao aumento plasmático de ácidos gordos com aumento limitado da produção de lipoproteínas e com a secreção de triglicéridos em VLDLs. A capacidade hepática de realizar oxidação mitocondrial é limitada (Kruitwagen *et al.*, 2017), mas a capacidade de conversão de ácidos gordos em triglicéridos é ilimitada (Brown *et al.*, 2000). Uma alteração da secreção de VLDLs poderia ocorrer devido à diminuição da proteína disponível, associada à anorexia prolongada, e/ou devido à diminuição da produção da apoproteína B100 (Center *et al.*, 1993b).

Num estudo de Kruitwagen *et al.* (2017) foram utilizados organoides hepáticos de murganho, Homem, cão e gato, para observar as alterações destas estruturas quando expostas a uma grande quantidade de ácidos gordos livres. Os organoides felinos apresentavam uma acumulação lipídica muito maior que os organoides do Homem.

Alguns autores, como Pazak *et al.* (1998) e Blachard *et al.* (2004), demonstraram que durante a lipidose hepática, os animais apresentam concentrações plasmáticas de VLDL e de lipoproteínas de densidade baixa (LDL) aumentadas. Brown *et al.* (2000) verificaram que, à semelhança do que acontece na colangiohepatite, também na lipidose hepática felina, existem concentrações plasmáticas de triglicéridos superiores aos de animais saudáveis.

Mais recentemente, Valtolina *et al.* (2017b) e Minamoto *et al.* (2018), obtiveram pelo *continuous lipoprotein density profiling* concentrações plasmáticas de triglicéridos semelhantes entre animais com lipidose hepática e animais do grupo controlo. Minamoto (2018) verificou que os animais com lipidose hepática tinham uma dislipémia complexa, caracterizada pelo aumento de LDLs e diminuição de lipoproteínas de alta densidade - HDLs (mesmo com concentrações de colesterol e triglicéridos normais); e que as concentrações de VLDLs não tinham diferido dos animais controlo. Ambos os autores concluem que o fígado pode ter uma capacidade limitada de excretar VLDLs quando a acumulação de triglicéridos é excessiva. Minamoto (2018) refere ainda que pode haver diminuição do tempo de vida da VLDLs em comparação com as LDLs e que é possível que as concentrações de VLDLs e de triglicéridos estejam aumentadas no início do processo de lipidose hepática e decrescer à medida que a doença progride.

A hipoinsulinémia regula negativamente a atividade da hormona lipase lipoproteica, uma enzima que permite a captação dos triglicerídeos das lipoproteínas circulantes para mobilizar para os tecidos periféricos. Assim, lipoproteínas como as VLDLs e LDLs, não conseguem entregar os ácidos gordos aos tecidos periféricos (Armstrong & Blanchard, 2009). O aumento da concentração destas

lipoproteínas e uma modificação de sua composição (concentrações de triglicéridos e de colesterol anormais) sugerem uma diminuição na atividade da proteína de transferência do colesterol (Blanchard *et al.*, 2004).

2.5 Diagnóstico

2.5.1 História pregressa e sinais clínicos

A maioria dos animais afetados por esta doença são adultos, com média de 7 anos, no entanto, pode ocorrer em animais de qualquer idade (Center, 2005). Alguns estudos verificaram que a amostra é composta majoritariamente por animais do sexo feminino (Kuzi *et al.* . 2017; Center *et al.*, 1993b). As fêmeas inteiras podem ter uma pré-disposição para desenvolver lipidose hepática (Valtolina *et al.*, 2017). Contudo não parece haver predisposição racial (Center, 1993b).

Os animais com lipidose hepática podem apresentar história de hiporexia ou anorexia, perda de peso, sinais digestivos, como vômito e diarreia ou obstipação. Ao exame físico, pode ser detectada apatia ou prostração, icterícia e graus variados de desidratação, hepatomegalia sem dor abdominal associada, hipersílica, ventroflexão do pescoço e da cabeça e pelagem em mau estado (baço) (Center, 2005; Armstrong & Blanchard, 2009). No entanto, nenhum destes sinais é obrigatório ou patognomônico (Webb, 2018).

Em mais de 90% dos casos a anorexia é o sinal primário, e por vezes, pode ser a única alteração apresentada pelos animais (Armstrong & Blanchard, 2009). A perda de apetite pode ir de dois a sete dias (Center, 2005), ou até várias semanas (Armstrong & Blanchard, 2009) e estar associada a uma perda de peso na ordem dos 25% ou mais (Webb, 2018). No estudo de Biouge *et al.* (1993), gatos obesos desenvolveram lipidose hepática depois de expostos a uma alimentação não palatável durante cinco a sete semanas. Este fator levou a uma diminuição da ingestão com consequente redução de 30 a 35% do peso corporal (Biourge, Pion, Lewis, Morris & Rogers, 1993). Ao exame físico é importante pesquisar causas de pseudo-anorexia (Webb, 2018).

Segundo Armstrong & Blanchard (2009), os animais que não apresentem sinais associados a doenças secundárias, hipocaliemia grave ou encefalopatia hepática (4% dos casos), estão atentos e alertas, mesmo anoréticos e ictericos. Os animais com valores séricos de amônia elevados podem ter uma rápida alteração do estado mental, desenvolver apatia e letargia/prostração. Center (2005) e Rothuizen (2006) descrevem a letargia como um sinal clínico frequente.

Os gatos com hipocaliemia grave apresentam fraqueza grave e ventroflexão do pescoço e da cabeça e podem ter ptialismo (Center 2005). A ventroflexão do pescoço provoca tolerância limitada ao stress, os animais podem tornar-se dispneicos como resultado de fraqueza muscular ventilatória e podem colapsar durante os procedimentos rotineiros ou a estímulos externos (ladrar de cães) (Center 2005). O ptialismo é pouco frequente e pode ser reflexo de náusea, encefalopatia hepática,

lesões orais ou consequência de doenças sistêmicas secundárias (Valtolina & Favier, 2017a; Armstrong & Blanchard, 2009; Akol *et al.*, 1993).

A icterícia está presente numa percentagem elevada de animais, que pode ir de 70% a 80% (Center, 1993b; Kuzi *et al.*, 2017). Este sinal é reflexo da colestase, secundária à acumulação intra-hepática de lípidos ou a uma diminuição de conjugação dos ácidos biliares por deficiência em taurina (Center, 2005).

2.5.2 Parâmetros analíticos

Na lipidose hepática desenvolvem-se poucas lesões de ordem necroinflamatória, pelo que as características clínico patológicas refletem predominantemente a colestase, o estado de catabolismo, as depleções em fluidos e eletrólitos e a anorexia primária ou subjacente a outra patologia em curso (Center, 2005).

2.5.2.1 Hemograma

Nos animais com lipidose hepática, o hemograma pode não apresentar alterações. Pode estar presente uma anemia não regenerativa moderada a grave (em cerca de 22% dos animais), por hemólise associada à presença de corpos de Heinz ou a hipofosfatémia grave (Adams, Hardy, Weiss, & Bartges, 1993) ou pode surgir, na maioria dos pacientes, durante o tratamento, como resultado de flebotomias ou hemorragia durante a colocação do tubo de alimentação (Center, 2005). No esfregaço, podem ser observados poiquilócitos e corpos de Heinz (Center *et al.*, 1993b) que são reflexo da sobrecarga oxidativa (Hill & Armstrong, 2016). Nos animais que se encontram ictericos e não anémicos, devem excluir-se causas de icterícia pré-hepática (hemólise) (Harvey, 2007).

Nos animais com lipidose hepática felina, são frequentes os leucogramas de stress (neutrofilia madura ligeira, linfopenia, eosinopenia e monocitose ligeira) ou leucogramas inflamatórios provocados por doenças inflamatórias, infecciosas ou neoplásicas concomitantes (Valtolina & Favier, 2017a; Pachtinger, 2016; Harvey, 2007)

2.5.2.2 Parâmetros bioquímicos

A alanina aminotransferase (ALT) e a aspartato aminotransferase (AST), são ambas enzimas de lesão hepatocelular. A ALT é uma enzima que se encontra predominantemente no citosol dos hepatócitos, é hepato-específica, tem uma elevada sensibilidade para hepatopatias agudas e para doenças hepatobiliares, mas no gato tem um tempo de semivida de cerca de 6h. Esta enzima tem uma sensibilidade de 72% para lipidose hepática. A AST também é uma enzima de lesão hepatocelular, mas não é hepato-específica. Encontra-se livre no citosol celular mas também associada às mitocôndrias. É libertada na circulação em maior grau quando ocorre necrose celular e em menor grau quando há lesão da membrana celular (Sturgess, 2017; Center, 2007).

A fosfatase alcalina (FAS) e a gama glutamil transferase (GGT) são ambas enzimas hepáticas relacionadas com a colestase. No gato, a GGT é um melhor indicador de doença hepatobiliar, embora mais sensível (86%) e menos específica (67%) que a FAS. O seu aumento é menos influenciado por necrose hepatocitária e mais por afeção da árvore hepática. Nestas circunstâncias, o seu aumento é superior ao da FAS, com exceção da lipidose hepática, na qual pode haver um aumento da FAS sem que ocorra aumento da GGT (sensibilidade de 40%). A FAS tem cerca de 80% de sensibilidade para lipidose hepática (Sturgess, 2017; Center, 2007).

Na lipidose hepática felina e na obstrução biliares extra-hepática, existem elevações marcadas da bilirrubina e da FAS (Harvey, 2007). As análises bioquímicas séricas revelam geralmente um aumento moderado a grave da bilirrubina, da FAS e da ALT, comparativamente a gatos saudáveis e a gatos com outras doenças hepáticas como colangite (Center *et al.*, 1993b; Center, 2005). Um animal com uma elevação marcada da FAS, associado a um valor de GGT normal ou ligeiramente aumentado, é considerado suspeito de lipidose hepática mais do que para doença do trato biliar. Center (1993b) considera este achado bioquímico patognomónico de lipidose hepática felina. Os valores aumentados de GGT, e/ou valores de ALT semelhantes ou maiores que os de FAS, devem estar associados a afeções primárias como pancreatite, colangite ou neoplasia (Webb, 2018; Harvey, 2007; Center *et al.*, 1993b).

Nos gatos ictericos não é necessário realizar a medição de bilirrubina, pois estes vão estar inevitavelmente aumentados (Armstrong & Blanchard, 2009). Nos animais não ictericos esta medição é um bom indicador precoce de lipidose hepática e de colestase intra-hepática, apesar de este parâmetro também poder estar aumentado em alterações vasculares portossistémicas ou em falências hepáticas secundárias e outras hepatopatias crónicas (duas afeções são raras em gatos) (Neer, 1992; Webb, 2018). A medição de ácidos biliares é melhor indicador de colestase que a medição de bilirrubina total (Center *et al.*, 1993; Skrede & Solberg, 1978).

A hiperglicemia é um achado comum (40-50% dos casos) e é geralmente transitória (Center *et al.*, 1993b). Pode estar presente como resposta a stress (Harvey, 2009), devido a resistência periférica à insulina ou à sua deficiência (Center *et al.*, 1993b). O diagnóstico diferencial com diabetes *mellitus* deve ser realizado pela medição de frutossamina, e realizada a monitorização sérica de glucose durante o tratamento, bem como a determinação de corpos cetónicos no sangue ou na urina (Watson, 2017). A pancreatite aguda também deve ser descartada (Webb, 2018). A hipoglicémia, quando presente, indica função hepática muito diminuída ou falência hepática terminal (Valtolina & Favier, 2017a).

As alterações eletrolíticas comumente relatadas são hipocaliemia (30%), hipomagnesiemia (28%) e hipofosfatémia (17%). Estas alterações podem estar presentes na admissão ou podem desenvolver-se após a fluidoterapia (Center *et al.*, 1993b).

A concentração sérica de albumina está diminuída em cerca de 60% dos animais com lipidose hepática felina, mesmo na presença de desidratação (Center, 2005). A hipoalbuminemia está presente secundariamente à anorexia e à diminuição da função hepática (Valtolina & Favier, 2017a).

Alguns animais podem apresentar concentrações plasmáticas de creatinina aumentada, como reflexo de lesão muscular associada à colocação de cateteres ou de tubos de alimentação, ao catabolismo (mobilização muscular), decúbito prolongado ou a rabdomiólise secundária a défices eletrolíticos, como por exemplo de fósforo (Center, 2005). O valor da ureia (*Blood Urea Nitrogen*) pode estar diminuído em 51% dos animais como consequência de anorexia crónica e/ou da deficiência do ciclo da ureia (Center, 2005; Harvey, 2007). A concentração de amónia deve ser feita em animais com alteração do estado mental e/ou suspeita de encefalopatia hepática. O teste de tolerância à amónia não deve ser realizado em animais com lipidose hepática (Center, 2005).

Os fatores de coagulação – tempo de coagulação ativado, tempo de protrombina, tempo parcial de tromboplastina, fibrinogénio, produtos de degradação da fibrina, e proteínas que necessitem de vitamina K - podem estar diminuídos nestes animais, ainda que seja pouco frequente (Center, Warner, Corbett, Randolph, & Erb, 2000; Center *et al.*, 1993b). Por esta razão, é recomendada a administração de vitamina K, de modo a reduzir o risco de hemorragia, especialmente durante a colocação de tubo alimentação esofágico ou durante a colheita de biópsia hepática (Webb, 2018). A trombocitopenia não ocorre com frequência na lipidose hepática, a menos que esteja presente coagulação intravascular disseminada (Webb, 2018).

2.5.2.3 Análise de urina tipo II

Nos animais com lipidose hepática felina, o exame microscópico da urina pode revelar lipemia e presença de cristais e elevação da densidade urinária (Center, 2005). Também há bilirrubinúria, que no gato, é sempre um achado patológico. A presença de bacteriúria ou crescimento bacteriano em cultura pode sugerir a concomitância de infeção do trato urinário inferior ou de pielonefrite (Webb, 2018).

Os gatos com lipidose hepática podem ter aumento da concentração sanguínea dos corpos cetónicos, especialmente de beta-hidroxibutirato. No entanto, o corpo cetónico com maior expressão na urina é o acetato.

2.5.3 Citologia e histopatologia

A citologia hepática permite o diagnóstico de neoplasias infiltrativas difusas e de lipidose hepática (Bradbury, 2017; Center *et al.*, 1993b), mas a biópsia é considerada o método de eleição, uma vez que preserva a arquitetura original dos tecidos (Cocker & Richter, 2017). Isoladamente, a biópsia não permite diferenciar lipidose hepática primária de lipidose hepática secundária (Bayton, Westgarth, Scase, Price, & Bexfield, 2018). Existem dois padrões microscópicos de esteatose, o padrão microvacuolar (vacúolos de tamanho uniforme, menores que o núcleo dos hepatócitos) e o

padrão macrovacuolar (vacúolos do mesmo tamanho, ou maiores que o núcleo do hepatócitos). Nos gatos com lipidose hepática aguda, estão presentes os dois tipos de padrões (Watson, 2017). No relatório citológico/histopatológico, o patologista deve reportar o tipo de vacuolização, a gravidade e a distribuição das lesões, bem como outras alterações hepáticas presentes que sejam úteis ao diagnóstico (Cullen *et al.*, 2006). Na preparação de amostras, são muitas vezes usados compostos alcoólicos (por exemplo processamento em álcool) que diluem a gordura presente nos vacúolos (Watson, 2017). Microscopicamente, e depois de corados, os hepatócitos surgem com vacúolos citoplasmáticos óticamente vazios, de vários tamanhos, que representam o espaço onde estavam os lípidos antes da sua diluição pelo álcool (Burton, 2018). Na lipidose hepática felina estas estruturas estão em mais de 50% dos hepatócitos causam distensão da célula e eventual afastamento do núcleo para a periferia (Burton, 2018; Center *et al.*, 1993b).

2.5.3.1 Colheita de amostras hepáticas

Os métodos de recolha podem ser minimamente invasivos - colheita por PAAF ou biópsia transcutânea - ou invasivos - biópsia cirúrgica ou laparoscópica. As amostras colhidas por PAAF podem ser submetidas a citologia e a cultura hepática. Este método é simples, rápido, seguro (menor risco de hemorragia), económico e não requer o uso de anestesia. No entanto, não fornece informações sobre a arquitetura do parênquima hepático e muitas vezes não revela informação sobre outras afeções associadas (Roth, 2001; Willard, Weeks & Johnson, 1999). A colheita amostras por biópsia por via transcutânea ecoguiada (Tru-Cut®), intracirúrgica ou laparoscópica (recuperação mais rápida), permite executar citologia, histopatologia e cultura das mesmas amostras. No entanto, estes métodos implicam um maior risco de hemorragia, requerem a realização de testes prévios ao processamento, são mais caros, mais morosos e requerem que os animais estejam sedados ou anestesiados. Segundo Pavlick *et al.* (2018) a biópsia transcutânea ecoguiada não é aconselhável em animais com lipidose hepática pelo risco elevado de hemorragia. A colheita de amostra via cirúrgica ou laparoscópica permite a visualização de possíveis hemorragias, colheita de uma amostra de maiores dimensões e avaliação do aspeto hepático (Watson, 2017).

2.5.4 Imagiologia

2.5.4.1 Radiografia simples

As radiografias torácicas podem providenciar informações úteis ao diagnóstico de afeções respiratórias concomitantes à lipidose hepática felina (Harvey, 2007; Cornelius & Jacobs, 1989 citado por Center, 2005). As radiografias abdominais podem auxiliar no diagnóstico de pancreatite, alterações digestivas, neoplasias ou obstruções biliares pós-hepáticas (Harvey, 2007), ainda que para o abdómen seja preferível a ultrassonografia. Na radiografia abdominal de um gato com lipidose hepática pode observar-se hepatomegalia.

2.5.4.2 Tomografia computadorizada

No Homem, a TC e a ressonância magnética permitem quantificar a gordura abdominal (abdominal livre ou intravisceral). Apesar de não permitir a diferenciação entre esteatose microvacuolar e macrovacuolar, estes métodos providenciam informações morfológicas e anatômicas úteis nos casos de EHNA (Schwenzer, Springer, Schraml, Stefan, Machann & Schick, 2009) e ainda relativas ao grau de esteatose hepática de forma fiável, segura e menos invasiva que a biópsia hepática (ainda que esta continue a ser o *gold standart*). Na medicina veterinária, a TC é útil na quantificação de gordura abdominal subcutânea e visceral (Lee, Kim, Choi, Lee, Chang, Yoon, & Choi, 2010), e através do valor de atenuação da radiação X, mostrou-se efetiva na quantificação de esteatose hepática e no diagnóstico de lipidose hepática felina induzida experimentalmente (Carloni, Paninarova, Cavina, Romanucci, Salda, Teodori & Vignoli, 2017; Nakamura, Chen, Momoi, & Iwasaki, 2005). No entanto, Lam, Niessen, & Lamb (2014) verificaram que para um grupo de animais com lipidose hepática felina não induzida laboratorialmente, a atenuação da radiação X não era um indicador preciso no diagnóstico desta afeção.

2.5.4.3 Ultrassonografia (ecografia)

A ultrassonografia permite uma avaliação detalhada da arquitetura e do parênquima hepático, inclusive da sua vasculatura e das vias biliares. Também é útil como guia para punções aspirativas e biópsias, permitindo deste modo diagnósticos não cirúrgicos e menos invasivos (Lane & Louis, 2012). Contudo, a avaliação ecografica do fígado é subjetiva e baseada na experiência do operador (Schiborra, McConnell, & Maddox, 2017). As hepatopatias vacuolares, como a lipidose hepática, resultam normalmente num fígado aumentado de tamanho e hiperecótico (Lane & Louis, 2012). A avaliação da ecogenecidade hepática pode fazer-se por comparação com a da gordura do ligamento falciforme ou com o parênquima de órgãos adjacentes, nomeadamente do córtex renal e do baço (Lane & Louis, 2012). Yeager e Mohammed (1992) documentaram com 91% de sensibilidade, 100% especificidade e 100% de valor positivo de previsibilidade, que um parênquima hepático hiperecótico relativamente à gordura do ligamento falciforme seria sugestivo de lipidose hepática grave em gatos. No entanto Feeney & Daubs (2008) defenderam apenas 70% de precisão no diagnóstico de lipidose hepática. Isto porque a hiperecogenecidade hepática pode ser um achado normal em gatos obesos, com linfoma ou com cirrose/fibrose hepática (Nicoll, O'Brien, & Jackson, 1998). Os ductos intra-hepáticos não são visíveis a menos que estejam alterados patologicamente e, nessa situação, devem ser diferenciados da vasculatura hepática e portal através do *Doppler* (Lane & Louis, 2012; Leveille, Biller, & Shiroma, 1996). No entanto os gatos com lipidose hepática não associada com outra doença hepatobiliar não desenvolvem lesões da vesícula biliar, do DBC ou outras estruturas biliares (Center, 2005)

2.6 Tratamento

2.6.1 Fluidoterapia

Os gatos com lipidose hepática podem apresentar diferentes graus de hipoperfusão como consequência da anorexia, da adipsia e das alterações digestivas, como o vômito e/ou diarreia, que devem ser corrigidas com fluidoterapia. Para tal, deve ter-se em consideração o balanço de fluidos e o peso do paciente, a percentagem de desidratação e as perdas líquidas no vômito e/ou diarreia. Se o animal estiver a receber alimentação enteral, a quantidade de fluidos administrada deve ser considerada (Valtolina & Favier, 2017a). A principal via de administração é a endovenosa e os fluidos de eleição são as soluções isotónicas cristaloides balanceadas, como o NaCl a 0.9% ou o lactato de Ringer. A administração de soluções com lactato poderia agravar a hiperlactatémia que existe nestes pacientes, no entanto, esta solução já foi utilizada em pacientes com lipidose hepática sem complicações associadas (Valtolina & Favier, 2017a; Armstrong & Blanchard, 2009). A menos que esteja presente hipoglicémia, a administração de fluidos que contêm glucose deve ser evitada (Center, 2005; Valtolina & Favier, 2017a), visto que pode agravar a intolerância à glucose; a hiperglicemia que está presente na maioria dos animais ou induzir diurese osmótica, que irá aumentar a depleção de eletrólitos, especialmente potássio (Center, 2005). A glucose também potencia a acumulação de triglicéridos no fígado e inibe a oxidação de ácidos gordos (Armstrong & Blanchard, 2009). A administração por via subcutânea é uma alternativa em animais moderadamente afetados ou com restrições económicas grandes (Armstrong & Blanchard, 2009).

2.6.2 Correção eletrolítica

A correção eletrolítica deve realizar-se na fase inicial da hospitalização, antes da alimentação enteral (uma vez que a libertação de insulina pode agravar a depleção de potássio e fósforo) e em conformidade com os défices plasmáticos. Na lipidose hepática felina, as alterações electrolíticas mais frequentes são hipocaliemia, hipofosfatemia e hipomagnesiemia, por esta ordem.

A hipocaliemia deve ser corrigida pela suplementação com cloreto de potássio (KCl), nunca ultrapassando os 0.5 mEq/kg/h. Se a hipocaliemia persistir deve ser quantificada a concentração sérica de magnésio, uma vez que, a hipomagnesiemia pode amplificar a excreção renal de potássio (Valtolina & Favier, 2017a; Armstrong & Blanchard, 2009). O magnésio presente na dieta é geralmente suficiente para normalizar os níveis deste eletrólito, ainda que, ocasionalmente, seja necessária a sua administração endovenosa (Holan, 2008). A hipocaliemia grave pode promover a reabsorção de bicarbonato (HCO_3^-) no túbulo proximal renal, o que conduz a um aumento de um estado metabólico alcalino que está associado à ocorrência de vômito. A alcalose metabólica deve ser evitada porque leva à distribuição intracelular de potássio, e aumenta a difusão de amónia para o sistema nervoso central. A administração contínua de fluidos alcalinizantes, em pacientes com alcalose metabólica, perpetua o desperdício renal de potássio (Center, 2005). A hipofosfatémia pode estar presente, mas é mais frequente surgir na síndrome da realimentação. A suplementação

entérica de potássio pode ser feita com xarope de gluconato de potássio ou em grânulos. Esta via é especialmente utilizada quando ainda é necessária suplementação mas a fluidoterapia já foi descontinuada (Hill & Armstrong, 2006).

2.6.3 Alimentação e sondas

O fator mais importante no tratamento da lipidose hepática é restaurar a alimentação e reverter o estado catabólico (Watson, 2017). Este objetivo pode ser alcançado através de alimentação forçada ou pela administração enteral por sondas. A alimentação forçada é contraindicada por muitos autores, visto que pode levar a aspiração de alimento (falso trajeto) e levar a aversão alimentar, que mais tarde dificultará a ingestão voluntária, e como tal, deve ser evitado (Pachtinger, 2016). Usualmente são utilizadas dois tipos de sondas: nasogástricas ou esofágicas. As primeiras são de fácil colocação e não é necessário o uso de anestesia. No entanto, o animal consegue removê-las com maior facilidade, causam desconforto nasal e faríngeo, daí que tenham um tempo recomendável de permanência inferior às outras (3 dias). As sondas esofágicas têm um calibre maior, uma duração de permanência que pode ir de 3 a 8 semanas e permite que o animal esteja mais confortável (Pachtinger, 2016). Estas sondas permitem a administração de alimentos mais consistentes (os alimentos líquidos administrados por sonda nasogástricas podem levar a diarreia). Como desvantagens, aponta-se o fato de terem de ser colocadas sob anestesia e requerer uma vigilância e higienização regular do penso onde mesma se insere.

2.6.3.1 Alimento

Deve ser administrada uma alimentação, formulada para gatos, com um alto teor em proteína (cerca de 30-40% de energia metabolizável); quantidade moderada de lípidos (cerca de 50% de energia metabolizável), e pobre em carboidratos (cerca de 20% de energia metabolizável) (Webb, 2018; Center, 2005; Biourge *et al.*, 1994). A maioria das dietas veterinárias formuladas para gatos em recuperação preenchem estes requisitos, pelo que se recomenda a sua administração relativamente a dietas entéricas formuladas para o Homem, que têm uma proporção lípidos/proteína diferente e terem carência em carnitina (Webb, 2018). Para garantir que não se perpétue o balanço energético negativo, o valor de proteína bruta administrada deve ser superior a 4 g/kg, totalizando 70-80 kcal/kg/dia (Center, 2005).

A quantidade de alimento a administrar deve ser calculada em função da necessidade energética de repouso (NER), segundo a fórmula: $[(\text{peso (kg)} * 30) + 70]$; para animais com mais de 2kg, ou segundo a fórmula $[70 * \text{peso (kg)}^{0.75}]$, para animais com menos de 2kg (Chan, 2009). A administração pode ser feita por infusão contínua lenta ou de forma intermitente faseada progressiva (no primeiro dia administrar 1/3 da NER, e aumentar progressivamente nos dias seguintes até atingir a NER ideal), o alimento deve estar a uma temperatura morna, deve ser administrado lentamente (10 a 15 minutos) e deve ser interrompida a administração em caso de

sintomas de desconforto ou náusea (Valtolina & Favier, 2017a). A administração faseada reduz a probabilidade de vômito, dor abdominal e o desenvolvimento de síndrome de realimentação.

2.6.4 Suplementos

Várias substâncias, considerados suplementos e apresentadas na tabela 3, podem também contribuir para uma melhoria clínica do paciente e facilitam a reversão da lipidose hepática felina.

Tabela 3 - Suplementos alimentares utilizados no tratamento de lipidose hepática. Adaptado de Harvey (2007), Hill & Armstrong (2006), Webb (2018), Pachtinger (2016).

Suplemento	Dose	Via e frequência de administração	Notas
<i>L-Carnitina</i>	250 a 500 mg	Oral; SID ou BID	Favorece a oxidação mitocondrial de ácidos gordos
<i>Taurina</i>	250 mg	Oral; SID ou BID	Prevenção de deficiência
<i>S-adenosil-metionina (SAME)</i>	90mg para gatos <5kg 225mg para gatos > 5kg	Oral; SID	Metabolito hepatocelular Necessário para Glutathione Dar em jejum, 1h antes da refeição
<i>Vitamina E (acetato de α-tocoferol)</i>	50mg/dia	Oral	Efeito antioxidante; Aumenta a concentração de cobalamina ativa em tratamentos com B ₁₂ sintética.
<i>Vitamina B₁ (Tiamina)</i>	100 mg	Subcutânea	
<i>Vitamina K</i>	0.5 a 1.5 mg/kg	Subcutânea; BID, durante 3 dias	Prevenção de coagulopatias Se necessário, pode ser administrado plasma fresco congelado ou sangue fresco
<i>Vitamina B₁₂ (Cobalamina)</i>	250 µg;	Subcutânea; Administrar 1 a 2 vezes p/semana durante 6 semanas. Retomar após 30 e reavaliar	A cobalamina também ser estimulante de apetite
<i>Ômega 3</i>	2000mg	Oral; SID	Rico em ácidos gordos polinsaturados da linha n-3.
<i>Ácido ursodesoxicólico</i>	15 mg/kg	Oral; SID ou BID	

2.6.5 Tratamentos adjuvantes

A administração de estimulantes de apetite (como por exemplo mirtazapine, ciproheptadina) não confere vantagens acrescidas, uma vez que não conduz a aumento satisfatório do apetite e da ingestão. Tem indicação de uso quando não é autorizada a utilização de sondas de alimentação.

Os gatos com lipidose hepática beneficiam da administração de antieméticos, para controlo da náusea e do vômito, que podem estar presentes no quadro sintomático desta doença ou secundários à realimentação. A molécula mais utilizada é o maropitant (1mg/kg; na via endovenosa lenta ou subcutânea; SID). Os casos refratários podem ser tratados com ondasetron (0,5-1 mg/kg, via endovenosa, BID ou TID). Antiácidos como o omeprazol ou o pantoprazol também são frequentemente administrados pela ação contra a náusea.

No caso de lipidose hepática secundária, deve ser ponderada toda a terapia que se considere adequada, consoante a doença concomitante. Quando estão associadas afeções como colangite e/ou pancreatite, a administração de analgesia é importante para que o animal se sinta confortável e retorne a alimentação voluntária (Webb, 2018).

2.7 Prognóstico

A resposta ao tratamento e o prognóstico da lipidose hepática felina estão interligadas com as comorbilidades presentes, uma vez que, podem predispor a complicações (Webb, 2018). Por esta razão, os gatos mais jovens com lipidose hepática primária têm maiores probabilidades de sobrevivência que animais mais velhos com lipidose hepática secundária, onde até podem ocorrer comorbilidades ocultas (Webb, 2018; Kuzi *et al.*, 2017; Center *et al.*, 1993).

Desde que se começou a instituir suporte nutricional rápido e agressivo nos animais com lipidose hepática, o prognóstico melhorou muito (aumento da taxa de sobrevivência de 5 a 20% para 50-60%) (Brown *et al.*, 2000; Center *et al.*, 1993).

Relativamente aos parâmetros analíticos, a hipocolesterolemia, o aumento sérico da creatinina e a hipoproteínemia, indicam aumento do risco de mortalidade. Baixas concentrações séricas de beta-hidroxibutirato constituem um fator de bom prognóstico e podem ser utilizados para avaliar a eficácia do tratamento. A anemia também é considerada fator de mau prognóstico (Kuzi *et al.*, 2017) e a letargia e ptialismo também foram associados com maior taxa de mortalidade (Kuzi *et al.*, 2017). Segundo Center (1993) a hipocaliemia e a hipofosfatémia são achados comuns e já foram associados a aumento da mortalidade na lipidose hepática.

Já Webb (2018) afirma que, surpreendentemente, animais que sobrevivem a lipidose hepática felina geralmente não voltam a desenvolver esta afeção.

3. Colangite

A colangite é a afeção de origem inflamatória mais frequente no gato (Forman, 2017; Callahan Clark *et al.*, 2011). Segundo um estudo recentemente publicado no Reino Unido, constitui a afeção mais frequente nas 1217 amostras de fígado analisadas (Bayton *et al.*, 2018). Esta classificação pode ser sobreposta por um carácter infeccioso, uma vez que, pode haver a presença de agentes bacterianos, especialmente na colangite neutrofílica (Forman, 2017).

Durante muitos anos, denominou-se como colangite a inflamação neutrofílica dos ductos biliares e de colangiohepatite a inflamação que a partir daí se difundia ao parênquima hepático (Twedt *et al.*, 2014a). Alguns autores também se referiam a esta afeção como colangite/colangiohepatite supurativa. Porém, esta diversidade de conceitos gerava confusão entre anatomopatologistas e clínicos. Além desta doença, considerava-se ainda a hepatite linfocítica portal, quando existia inflamação de carácter linfocítico/plasmocítico e se confinava às áreas portais (Gagne, Weiss, & Armstrong, 1996).

Em 2006, o WSAVA reviu a classificação histopatológica das doenças inflamatórias hepáticas, de modo a permitir um diagnóstico e uma interpretação mais consistentes desta afeção. Assim, estabeleceu-se a uniformização dos conceitos para colangite e a sua subdivisão em colangite neutrofílica (aguda e crónica), linfocítica, destrutiva e crónica associada a infestação por trematodes (Ingh, Cullen, Twedt, Winkle, Desmet, Rothuizen, 2006).

A colangite neutrofílica é caracterizada por uma inflamação da árvore biliar (ductos biliares intra e extra hepáticos e da vesícula biliar), com a presença de neutrófilos no lúmen dos ductos biliares e na bÍlis, nas quais, muitas vezes também estão presentes no epitélio destas estruturas (Rothuizen, 2006; Ingh *et al.*, 2006). A inflamação neutrofílica pode estender-se ao parênquima hepático e até resultar em abscessos hepáticos (Newton & Fry, 2018; Ingh, *et al.*, 2006). Com o tempo, a doença pode tornar-se crónica, com o conteúdo celular inflamatório maioritariamente neutrofílico passando a misto, com presença de neutrófilos, linfócitos e células plasmocíticas. Nos casos crónicos, existe também o desenvolvimento de fibrose nas áreas portais e a colestase crónica pode resultar em proliferação dos ductulos biliares (Rothuizen, 2006). Nas biópsias hepáticas de animais com colangite, e dependendo da cronicidade da doença, podem observar-se vários graus de hiperplasia biliar e fibrose (Jergens & Allenspach, 2016).

3.1 Etiologia

Suspeita-se que a colangite neutrofílica ocorra devido à passagem de microbiota entérica para o DBC (Twedt *et al.*, 2014b; Callahan Clark *et al.*, 2011; Brain, Barrs, Martin, Baral, White & Beatty, 2006; Rothuizen, 2006), e que, por via do mesmo, atinjam a vesícula biliar e o fígado, levando ao desenvolvimento desta doença e muitas vezes de colecistite (Ingh, *et al.*, 2006). No gato, o ducto pancreático une-se ao DBC antes de chegar ao duodeno pelo esfíncter de Oddi. Quando ocorre a

ascensão de bactérias por esta via, o pâncreas pode também ser afetado, resultando em pancreatite. No gato, é frequente o aparecimento de colangite associada a pancreatite, e muitas vezes também de IBD, denominando-se de tríade felina (envolvimento hepático, pancreático e intestinal) (Callahan Clark *et al.*, 2011).

Apesar de esta ser a hipótese mais ponderada, a via hematológica, através da veia porta também é considerada uma fonte de infecção hepática (Sung, Shaffer, Olson, Leung, Lam, Costerton, 1991). Twedt *et al.* (2014b), através do método *FISH*, *Fluorescent In Situ Hybridization* (hibridização *in situ* por fluorescência), localizaram bactérias intra-hepáticas em gatos com doença inflamatória hepática e verificaram que estas se localizavam predominantemente nos vasos portais, nos sinusoides hepáticos e na cápsula de Glisson (contaminação). A presença destes agentes nos ductos biliares hepáticos foi apenas verificada em um animal com colangite neutrofílica e pancreatite concomitante. Os autores concluíram que estes achados sugerem translocação bacteriana entérica da mucosa intestinal para a circulação portal.

3.2 Microbiota hepática e biliar

Ao longo dos anos tem havido uma divergência nos resultados obtidos nas culturas de fígado em cães saudáveis. Alguns relatórios obtêm resultados negativos (Otte, Gutiérrez, Favier, Rothuizen, & Penning, 2012), enquanto outros relatam presença de microbiota, maioritariamente de espécies do tipo *Clostridium*, em fígados de animais saudáveis (Niza *et al.*, 2004; Cobb & McKay, 1962). Para os gatos, esta informação ainda se encontra pouco esclarecida, no entanto, estima-se que possa ocorrer o mesmo fenómeno (Center, 2012). Através da técnica *FISH*, já foi isolado *Helicobacter* no fígado de gatos de animais saudáveis e de animais com colangite.

No entanto, à semelhança do que acontece no Homem, em que a vesícula biliar e a bília são normalmente estéreis (Csendes, Fernandez, & Uribe, 1975), para o cão e para o gato tem sido proposto que a bília não apresenta crescimento bacteriano em cultura, na ausência de doença da árvore biliar (Center, 2012; Cardoso, Pimenta, Correia da Fonseca, Rodrigues, & Vaz, 1982).

Em situações fisiológicas, a eliminação de microrganismos que chegam às vias hepatobiliares ocorre graças aos mecanismos de defesa que se dividem em quatro frentes: barreiras anatómicas e histológicas (*tight junctions* e esfíncter de Oddi), mecanismos físicos (bília e fluxo biliar), agentes químicos (sais biliares) e defesa imunológica (células de Kupffer e imunoglobulina) (Sung, Costerton, & Shaffer, 1992a).

As *tight junctions* entre hepatócitos impedem a entrada de bactérias para os canalículos biliares. Já o esfíncter de Oddi é responsável por controlar o esvaziamento da bília no duodeno. A sua elevada pressão de contração previne o refluxo do conteúdo duodenal para o trato biliar (Sung, Leung, Shaffer, Lam, Olson, & Costerton, 1992b). Estudos experimentais em que foram colocados *stents*

neste esfíncter, mostram que, quando ocorre disrupção do funcionamento do mesmo, há migração de bactérias para o trato biliar (Sung *et al.*, 1992b).

A bÍlis e a IgA (imunoglobulina presente em maior quantidade na bÍlis), e uma componente secretória produzida nas vias biliares, influenciam a população bacteriana entérica em tipo, número e aderência aos enterócitos. A colerese fisiológica limpa mecanicamente as vias biliares de microrganismos e de detritos (Center, 2012). A IgA produzida localmente impede a invasão epitelial, a componente secretória previne a digestão proteolítica da IgA, e juntas - S-IgA (secretina-IgA), neutralizam toxinas bacterianas, previnem a adesão bacteriana à parede da mucosa, neutralizam agentes intracelulares e os seus produtos durante a translocação bacteriana. A composição dos sais biliares também contribui para as ligações efetuadas pela IgA, limitando a translocação bacteriana entérica e biliar (Center, 2012). No fÍgado há ainda a cooperação entre os neutrófilos e as células de Kupffer para a neutralização e morte de bactérias e posterior excreção na bÍlis.

As alterações hepáticas associadas a lesão isquémica, que comprometem a perfusão da artéria hepática ou artéria cística, a redução da função dos macrófagos, a colestase e/ou imunossupressão sistémica podem ser complicadas por infeção com flora entérica oportunista (Branum, Tyson, Branum & Meyers, 1990) A capacidade fagocitária das células de Kupffer está diminuída em pacientes com colestase, o que explica assim, uma maior incidência de infeção nestes pacientes (Drivas, James, & Wardle, 1976). O desenvolvimento de oclusão do ducto biliar extra-hepático ou de outro processo que promova a colestase pode perturbar estes mecanismos de proteção, aumentando a suscetibilidade do hospedeiro a infeção (Scott & Khan, citado por Center, 2012). Consequentemente, as doenças do trato biliar e do fÍgado podem ser complicadas pela colonização por bactérias como um fenómeno secundário.

3.3 Comorbilidades

Devido à interligação que ocorre entre o fÍgado, o pâncreas e o duodeno, a colangite pode predispor ao desenvolvimento de pancreatite e/ou IBD, e vice-versa.

O refluxo de secreções pancreáticas para a árvore biliar em processos de pancreatite pode predispor a colestase e a infeção ascendente (Center, 1996). Por outro lado, a pancreatite aguda pode também levar a obstrução do ducto por compressão externa (Fossum, 1997 citado por Brain *et al.*, 2006), que predispõe à ascensão microbiana.

Durante a IBD ocorrem alterações da motilidade intestinal, que conduzem a refluxo do conteúdo intestinal para o DBC (Weiss, Gagne & Armstrong, 1996). A redução da motilidade intestinal também pode ser consequência de anorexia crónica, de doença hepática, intestinal ou pancreática, de peritonite ou de alterações eletrolíticas (Harvey, 2017). Por outro lado, gatos com IBD têm inflamação da mucosa com aumento de permeabilidade intestinal associada, possibilitando translocação bacteriana para a circulação portal e endotoxémia (Jergens & Allenspach, 2016).

O desenvolvimento de colangite também é favorecido pela presença de litíase no trato biliar, pela presença de colangite linfocítica e de parasitas como a fasciola hepática. No entanto, na vasta maioria dos casos, não há uma causa predisponente identificada (Rothuizen, 2006).

3.4 Diagnóstico

A distinção entre colangite neutrofílica e colangite linfocítica é difícil. Verifica-se sobreposição de traços na apresentação clínica, no exame físico, alterações bioquímicas e o potencial de associação inflamatório com outros órgãos, como o pâncreas ou o trato alimentar. O diagnóstico definitivo requer realização de biópsia hepática complementado com detecção *in situ* de bactérias por *FISH*, geralmente associadas à colangite neutrofílica (Jergens & Allenspach, 2016).

3.4.1 História pregressa e exame clínico

Em animais com colangite neutrofílica não foi identificada predisposição na idade, raça ou no sexo.

Os sinais clínicos de colangite neutrofílica são inespecíficos e podem incluir febre e letargia, vômito, anorexia ou inapetência e perda de peso (Brain *et al.*, 2006; Boland & Beatty, 2017; Gagne *et al.*, 1996). No estudo de Brain (2006) a presença de vômito ou diarreia foi considerada como variável, porém Rothuizen, (2006) defende que a redução de apetite e vômito estão presentes virtualmente em quase todos os gatos com colangite neutrofílica. O mesmo autor explica que os ductos biliares têm uma inervação autônoma rica e estes gatos, têm por isso, náusea com anorexia mais ou menos pronunciada e/ou vômito. A dor à palpação abdominal pode estar presente (Brain *et al.*, 2006; Jergens & Allenspach, 2016). Já a icterícia, foi descrita como o sinal clínico mais comumente presente na colangite, mas é uma opinião não consensual (Brain *et al.*, 2006). A desidratação e a hepatomegalia também são achados frequentes (Jergens & Allenspach, 2016). O ptialismo pode estar presente, como consequência da náusea por pancreatite ou pela colangite (Brain *et al.*, 2006).

3.4.2 Hemograma e parâmetros bioquímicos

As alterações no hemograma são detetadas em menos de metade dos gatos com colangite neutrofílica e, quando presentes, incluem leucocitose com ou sem desvio à esquerda (39%) e anemia (34%) (Forman, 2017; Jergens & Allenspach, 2016).

Os gatos com colangite moderada a grave podem ter a atividade das enzimas hepáticas séricas normais (Callahan Clark *et al.*, 2011), mas em cerca de 98% dos casos verifica-se um aumento do valor AST e 2/3 apresentam hiperbilirrubinemia (Forman, 2017). Jergens e Allenspach (2016) salientam que, mesmo estando normais as enzimas ALT, AST e FAS, a bilirrubina sérica total encontra-se aumentada de forma moderada a grave. No relatório de casos de Brain *et al.* (2006), a ALT (aumentados de 4 a 27 vezes) e a AST (aumentos de 1.1 a 18 vezes) estavam elevadas em todos os animais, enquanto a FAS estava elevada em 2 de 6 animais. Forman (2017) refere que a ALT está aumentada em 50-57% dos animais, a FAS em 14-48%, e que por vezes são notados aumentos da GGT. Os parâmetros de função hepática estão infrequentemente anormais

(hipoglicemia 7%, hipoalbuminemia 13% e hipocolesterolemia 6%) (Forman, 2017). Brain *et al.* (2006), citando Center (1996), explicam que a magnitude do aumento das atividades das enzimas hepáticas séricas são variáveis consoante a duração e grau de inflamação tecidual e colestase, ainda que, a atividade enzimática hepática não preveja o grau de inflamação do parênquima hepático (Callahan Clark *et al.*, 2011). No entanto, Rothuizen (2006) refere que os parâmetros indicadores de alteração hepática são inespecíficos e não são suficientes para diagnóstico. Boland & Beatty (2017) elaboraram uma tabela simplificada (tabela 4) que resume os achados hematológicos descritos por outros autores.

Tabela 4 – Prevalência de alterações dos parâmetros analíticos em animais com colangite, adaptado de Boland & Beatty (2017)¹.

Hematologia	Prevalência (%)	Bioquímica	Prevalência (%)
Linfopenia	66.6	Hiperbilirrubinemia	68.8-83.3
Leucocitose	33.3	Aumento da ALT	56.7-100
Neutrofilia +- desvio à esquerda	25.0 – 33.3	Aumento da FAS	33.3-48.3
Anemia não regenerativa ou pouco regenerativa	32.3	Aumento da AST	95.5-100
Leucopenia	16.6	Hiperglobulinemia	56.3
Neutropenia	16.6	Azotemia pré-renal	33.3
		Hiperglicemia	33.3
		Aumento da GGT	22.2
		Hiponatremia	33.3
		Hipocloremia	33.3
		Hipocaliemia	Não reportada
		Hipoglicemia	Não reportada
		Hipoalbuminemia	Não reportada
		Hipocolesterolemia	Não reportada

¹(Callahan Clark *et al.*, 2011; Gagne *et al.*, 1996; Brain *et al.*, 2006; Shaker, Zawie, Garvey & Gilbertson, 1991 e Hirsch & Doige, 1983 citados por Boland & Beatty, 2017.

Nas doenças hepatobiliares, como a lipidose hepática e a colangite, há diminuição da concentração de insulina sérica. Nos animais com colangite, as concentrações em glucagina estão aumentadas. (Brown *et al.*, 2000).

3.4.3 Imagiologia

3.4.3.1 Radiologia

As radiografias abdominais podem revelar hepatomegalia ou a presença de cálculos biliares.

3.4.3.2 Ultrassonografia

Os animais com colangite neutrofílica ou linfocítica podem não apresentar alterações ecográficas hepáticas ou das vias biliares (Marolf, Leach, Gibbons, Bachand, & Twedt, 2012; Wagner, Hartmann & Trepanier, 2007). Contudo, quando estas estão presentes podem ser variáveis pois o fígado pode apresentar-se com hepatomegalia ou, menos frequentemente, com microhepatia, e pode encontrar-se hipoecoico ou hiperecóico. Estas alterações também são comuns a outras afeções hepáticas como linfoma, lipidose hepática, vacuolar ou hepatopatia tóxica ou alterações do armazenamento hepático.

No entanto, quando estão presentes alterações do trato biliar, como aumento do diâmetro do DBC (mais 4mm), alteração da ecogenecidade da bÍlis, como por exemplo presença de lama biliar, ou alteração da espessura da vesícula biliar, a suspeita de colangite aumenta fortemente. Quando concomitantemente surgem alterações ultrassonográficas como hepatomegalia, parênquima hepático hiperecóico, DBC dilatado e alteração da ecogenecidade do conteúdo da vesícula biliar, podem indicar colangite e ajudar a distinguir esta doença hepática difusa das acima enumeradas. As alterações das vias biliares têm um papel muito importante para distinguir a colangite de outras afeções hepáticas. A dilatação do DBC ou da vesícula biliar com ou sem presença de sedimento são sinais consistentes da presença de obstrução biliar extra hepática. Esta afeção está muitas vezes associada à colangite e tem de ser descartada. As ecografias abdominais também dão informações importantes no que toca à presença de inflamação multiorgânica, que evolva por exemplo o pâncreas ou o trato alimentar (Jergens & Allenspach, 2016).

A ressonância magnética providencia uma excelente visualização do sistema pancreático e hepatobiliar. No entanto, para a hepatite e para a colangite, os achados encontrados neste exame imagiológico são pouco específicos.

Apesar de constituir um bom método complementar de diagnóstico, a ultrassonografia continua a ser o exame de imagem referencial na pancreatite e nas doenças hepatobiliares felinas, por ser mais disponível, de menor custo e não requerer anestesia (Marolf, Kraft, Dunphy, & Twedt, 2013).

3.4.4 Análise de bÍlis

3.4.4.1 Colheita de bÍlis

A colheita de bÍlis pode ser feita por colecistocentese percutânea ecoguiada (CPU) ou por colheita intracirúrgica (Ingh *et al.*, 2006). A CPU é um procedimento comumente utilizado durante a avaliação de doenças hepatobiliares e permite obter amostras para exames como cultura e citologia (Schiborra *et al.*, 2017). Este procedimento constitui uma ferramenta aparentemente simples, segura e minimamente invasiva, que pode ser utilizada em gatos com suspeita de doença hepatobiliar (confere informação útil ao diagnóstico em 30% dos casos) (Savary-Bataille, Bunch,

Spaulding, Jackson, & Stebbins, 2003; Byfield, Callahan Clark, Turek, Bradley & Rondeau, 2017). No entanto a CPU é vista por alguns clínicos como um procedimento com um risco indefinido de complicações sérias, sendo a mais importante a peritonite. As complicações associadas a este procedimento têm sido reportadas no Homem e, nos animais, e incluem extravasamento biliar e peritonite biliar, hemorragia, haemobilia e bacteriemia/sépsis e até reações vaso-vagais fatais (Schiborra *et al.*, 2017; Peters, Glanemann, Garden & Szladovits, 2016; Nyland, Larson & Mattoon, 2015; Center 2009). No estudo de Savary-Bataille *et al.* (2003), no qual se executou o procedimento em 12 animais saudáveis, ocorreram algumas complicações menores transitórias sem consequências clínicas, como hemorragia auto limitante num dos animais, dor abdominal leve, e diminuição do apetite. Bayfield (2017) relatou que num grupo de animais com suspeita de doença hepato biliar, o número total de complicações decorrentes da CPU foi de 17%. As complicações encontradas foram provavelmente secundárias a procedimentos auxiliares realizados no momento da CPU, nomeadamente aspirações e/ou biópsia de baço e/ou de fígado (Byfield *et al.*, 2017). Os autores consideram que a lipidose hepática torna o tecido hepático friável, uma vez que nesse estudo, cerca de 75% dos gatos possuíam algum grau de lipidose hepática, que pode ser responsável pela maior taxa de sangramento registada (Byfield *et al.*, 2017). Para o acesso há à vesícula biliar qualquer abordagem é segura, no entanto, a vesícula biliar e ductos biliares de maior tamanho não devem ser danificados com agulhas de largo calibre visto que pode conduzir a rutura, reações vagais e choque. Este pressuposto não se aplica à PAAF, que constitui uma técnica segura (Rothuizeu, Desmet, Ingh, Twedt, Bunch, Washabau, 2006b).

3.4.4.2 Cultura de bÍlis

A colheita de amostras de bÍlis para cultura é recomendada (Boland & Beatty, 2017; Newton & Fry, 2018). Este procedimento auxilia na identificação do agente ou agentes em causa, permite realizar o teste de sensibilidade a antibióticos, e permite que seja instituída uma terapêutica mais direcionada (Brain *et al.*, 2006). A identificação do agente é importante uma vez que apesar da maioria das situações estarem envolvidos agentes de origem entérica, por vezes são isolados agentes raros como *Providencia rettgeri* (Newton & Fry, 2018). A colheita de bÍlis é mais útil que a cultura de parênquima hepático, visto que apresenta positividade num maior número de vezes (Wagner *et al.*, 2007). A probabilidade de apresentar resultados positivos também é superior quando ocorre presença de colecistite associada (64%) e quando existem alterações ecográficas das vias biliares (Policelli Smith, Gookin, Smolski, Di Cicco, Correa & Seiler, 2017).

3.4.4.3 Agentes mais frequentes

Os agentes mais frequentemente isolados nas culturas de bÍlis de animais com doença hepática inflamatória são de origem entérica, tais como *Escherichia coli* (*E. coli*), mas também *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Actinomyces* e *Staphylococcus spp.* (Policelli Smith *et al.*, 2017; Peters *et al.*, 2016; Twedt *et al.*, 2014a; Wagner *et al.*, 2007; Brain *et al.*, 2006). A espécie *Salmonella enterica*

serovar typhimurium já foi isolada na bÍlis de um gato com doença hepatobiliar (Brain *et al.*, 2006) e já foi relatada a presença *P. rettgeri*, num gato de 15 anos com colangite neutrofÍlica e colecistite (Newton & Fry, 2018).

Helicobacter é isolado em gatos com doença inflamatÓria hepatobiliar (Twedt *et al.*, 2014b; Greiter-Wilke, Scanziani, Soldati, McDonough, McDonough, Center & Simpson, 2006), mas também em animais saudáveis. Este agente tem um crescimento mais fastidioso e é geralmente identificado em estudos cuja pesquisa seja feita por PCR (*polymerase chain reaction*). Não se sabe ao certo a relação deste agente com a colangite neutrofÍlica e especialmente com a colangite linfocÍtica, que até era suspeita de ter origem imunomediada (Otte *et al.*, 2012; Warren, Center, McDonough, Chiotti, Goldstein, Meseck & Simpson, 2011; Boomkens, 2004)

No que toca aos anaerÓbios, as opiniÓes em relação à frequênciade ocorrência divergem. Alguns autores revelam ter subestimado a prevalênciade infecÓes causadas por agentes anaerÓbios, não tendo realizado culturas de todas as amostras para estes agentes (Policelli Smith *et al.*, 2017; Wagner *et al.*, 2007) Os agentes anaerÓbios mais frequentemente descritos são *Bacterioides spp.* e *Clostridium spp.* (Wagner *et al.*, 2007).

3.4.4.4 Citologia de bÍlis

A citologia permite a observaçãode bactÉrias com ou sem evidênciade inflamaçãode (neutrÓfilos e linfÓcitos) (Peters *et al.*, 2016; Brain *et al.*, 2006), fungos (Neel, Tarigo & Grindem, 2006), ovos de parasitas (Flatland, 2009; Braun & Gerber, 1992) e protozoários (Peters *et al.*, 2016).

Contudo a citologia e a culturas da mesma bÍlis podem ter discrepâncias. No meio de cultura pode ocorrer o crescimento de apenas um agente, enquanto a citologia permite observar múltiplos agentes (Byfield *et al.*, 2017; Peters *et al.*, 2016). A citologia permite identificar organismos que não tenham crescido em cultura por sobre crescimento de outros, por administraçãode prévia de antibiótico, pelo efeito bacteriostático da bÍlis ou a presença de bactÉrias fastidiosas de cultivar como o *Helicobacter* (Peters *et al.*, 2016).

3.4.5 Análise hepática

3.4.5.1 Citologia, histopatologia

A citologia hepática pode ser útil no diagnÓstico de colangite neutrofÍlica, se evidenciar a presença de inflamaçãode supurativa, mas, para as doenças inflamatÓrias hepáticas, este método possui baixa correlaçãode com a histopatologia (Twedt *et al.*, 2014a; Boland & Beatty, 2017). A suspeita de colangite neutrofÍlica ocorre quando há um aumento do número de neutrÓfilos associados aos hepatÓcitos (Burton, 2018). No entanto, este achado, pode também dever-se a contaminaçãode sanguínea no aspirado, o que dificulta a interpretaçãode (Twedt *et al.*, 2017a). A presença de neutrÓfilos em agregados, de neutrÓfilos intimamente ligados entre placas hepatocitárias ou uma proporçãode excessiva destas células em comparaçãode com a quantidade de sangue presente, são

ferramentas úteis que ajudam a diferenciar a inflamação dos tecidos da contaminação (Burton, 2018). É também importante cruzar estas informações com o leucograma do animal, uma vez que se houver leucocitose neutrofílica com desvio à esquerda, é possível que o aumento da proporção de neutrófilos na citologia seja devido a contaminação por sangue (Roth, 2001). Apesar destes fatores ajudarem na diferenciação, é sempre necessária cautela na avaliação de citologias com presença de sangue (Burton, 2018). Nas citologias hepáticas de animais com colangite podem também ser encontradas bactérias, mas este achado é pouco comum e inespecífico (Twedt *et al.*, 2014a). A ausência de evidências citológicas não exclui a presença da doença (Roth, 2001).

A histopatologia é o método de eleição para diagnóstico de colangite, uma vez que permite a colheita de tecido íntegro, identificar a origem do conteúdo celular e apurar o seu significado (Willard *et al.*, 1999); mas também compreender e localizar a extensão da inflamação (Burton, 2018). Em contrapartida, pode não ser passível de ser realizada em pacientes pouco estáveis ou cujos tutores tenham restrições económicas (Twedt *et al.*, 2014a).

3.5 Tratamento

3.5.1 Antibioterapia

A administração de antibióticos constitui a abordagem principal do tratamento da colangite neutrofílica e idealmente deveria ser instituída em função do resultado da cultura hepática ou biliar e do teste de sensibilidade a antibióticos. No entanto, muitas vezes é instituída de forma empírica. O antibiótico escolhido deverá ter largo espectro, ser bactericida, ter atividade contra agentes aeróbios e anaeróbios, deve atingir níveis terapêuticos na bÍlis e não requerer metabolismo hepático para ativação ou excreção (Brain *et al.*, 2006; Forman, 2017). As substâncias mais comumente utilizadas são as penicilinas sintéticas como a ampicilina, associação de amoxicilina e ácido clavulânico (Brain *et al.*, 2006; Forman M., 2017; Marks, 2009). O metronidazol pode ser associado a penicilina em casos de coinfeção com *Bacteroides fragilis* (Brain *et al.*, 2006). Contudo fármacos como a ampicilina, a amoxicilina, tetraciclina, eritromicina, cloranfenicol e metronidazol têm boa excreção biliar o que poderá ser benéfico (Ramsey, 2014; Marks, 2009).

O cloranfenicol, as tetraciclina e a eritromicina são utilizados com menos frequência (Forman, 2017), uma vez que podem ter efeitos adversos significativos (Marks, 2009).

As terapêuticas empíricas alternativas podem combinar aminoglicosídeos (gentamicina) com penicilinas sintéticas, sempre tendo em atenção o potencial nefrotóxico dos aminoglicosídeos. As fluoroquinolonas são uma alternativa a esta classe na cobertura dos agentes gram-negativos (Brain *et al.*, 2006).

A duração da antibioterapia foi sugerida por dois meses, mas a duração ótima ainda não foi descrita (Forman, 2017; Marks, 2009). Brain *et al.* (2006) administraram antibióticos nos seus casos de sucesso, durante 4 a 6 semanas. Estes autores, citando Center (1998), explicam ainda que em

casos de infecção grave ou na presença de fatores de risco mal identificados, pode ser necessário prolongar o tratamento para oito semanas.

3.5.2 Terapêuticas de suporte

Além da antibioterapia, os animais com colangite beneficiam de fluidoterapia (correção da desidratação), com suplementação eletrolítica se necessário. Aos animais anoréticos devem ser administrados estimulantes de apetite ou ser introduzidas sondas de alimentação. Tal como indicado para a lipidose hepática, pode ser feito controlo da náusea e do vômito e a administração de vitamina K (Brain *et al.*, 2006). A administração de ácido ursodesoxicólico ajuda no fluxo biliar e atua como citoprotetor, mas está contraindicado em situações de obstrução completa da árvore biliar (Brain *et al.*, 2006).

Na colangite, isolada ou associada a pancreatite, deve ser administrada analgesia. A analgesia pode ser realizada pela administração de buprenorfina, por via oral ou transmucosa (0.01 a 0.03 mg/kg, BID ou TID), pela administração de metadona (na dose 0.05 a 0.5 mg/kg, por via subcutânea, intramuscular ou endovenosa, muitas vezes administrada por infusão contínua, a cada 4 a 6 horas) ou hidromorfona 0.05 a 0.1 mg/Kg, via subcutânea, intramuscular ou endovenosa, a cada 2 a 6 horas) (Webb, 2018).

3.6 Prognóstico

O prognóstico de gatos com colangite é bom, com médias de sobrevivência superiores a um ano. A diminuição deste tempo de vida pode estar correlacionada com comorbilidades como a pancreatite, *IBD* ou nefrite. No estudo de Callahan Clark *et al.* (2011) a colangite parece ter contribuído para a morte da maioria dos gatos em estudo. No entanto, a maior parte dos casos de mortalidade estava associada a comorbilidades.

4. Estudo clínico

4.1 Objetivo

Esta dissertação tem como objetivo discutir a relação entre a lipidose hepática felina e a colangite neutrofílica, considerando a hipótese de que a primeira poder predispor ou levar ao desenvolvimento da segunda (hipótese 1). Considerando os casos apresentados pretende-se também realizar a caracterização e comparação dos achados clínicos, analíticos, imagiológicos, citológicos e microbiológicos entre animais com suspeita de uma destas afeções ou ambas.

4.2 Material e Métodos

4.2.1 Processo de recolha de amostragem

Os animais incluídos no estudo foram recrutados na casuística do HEV-FMV, de novembro de 2017 até setembro de 2018, e na Clínica Zooniverso VET, de agosto de 2018 até setembro de 2018. Os critérios de inclusão abrangiam felinos, independentemente do sexo ou idade, que apresentassem alterações ecográficas ou ao exame citológico compatíveis com lipidose hepática felina e/ou colangite, e aos quais tivesse sido realizada uma colheita por colecistocentese percutânea ecoguiada. A realização exame citológico hepático, foi um parâmetro útil para o estudo desta dissertação, mas não se aplicou a todos os indivíduos da amostra.

Diagnóstico final de neoplasia hepática difusa ou obstrução das vias biliares foram critérios de exclusão.

4.2.2 Colheita e processamento de amostras

4.2.2.1 Amostras de fígado

As ecografias foram realizadas por dois médicos veterinários, com dois ecógrafos diferentes, um do modelo Vivid S6 da GE Medical Systems Israel Ltd. e um ecógrafo portátil modelo A6V da SonoScape Medical Copr.

Todas as amostras foram submetidas a coloração de Giemsa e avaliadas (por citologia) no laboratório de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina Veterinária.

4.2.2.2 Amostras de biliar

As amostras de biliar foram colhidas por colecistocentese transcutânea ecoguiada, com uma agulha de 26 gauge estéril, acoplada a uma seringa de 2ml estéril. A punção foi sempre trans-hepática e do lado que permitisse uma melhor visualização da vesícula biliar (esquerdo ou direito do abdómen cranial). Por norma, os animais não foram tranquilizados ou anestesiados para o procedimento, à exceção do caso 6 (temperamento agressivo). Após a colheita, as amostras de biliar foram imediatamente transferidas para o meio de transporte - meio de AMIES com e sem carvão ativado, para preservação dos microrganismos anaeróbios estritos e aeróbios, respetivamente. As amostras colhidas no HEF-FMV foram transportadas para o laboratório imediatamente após a colheita. As amostras colhidas na Clínica Zooniverso VET foram armazenadas sob refrigeração durante menos

de 24h, e de seguida, transportadas para o mesmo laboratório. As amostras (n=9) foram processadas no laboratório de microbiologia e imunologia Professora Cristina Lobo Vilela da Faculdade de Medicina Veterinária, da Universidade de Lisboa. No laboratório, as amostras transportadas em meio de AMIES sem carvão ativado, foram inoculadas em dois meios sólidos agar columbia com 5% de sangue de carneiro e agar MacConkey e num meio líquido (Brain Heart Infusion broth - BHIb); o conjunto de amostras transportadas em meio AMIES com carvão ativado foram inoculadas em meio de Schaedler com 5% de sangue de carneiro, sendo posteriormente colocadas em atmosfera de anaerobiose (CO₂ a 18%). Os meios para o isolamento de microrganismos aeróbios foram incubados a 37°C durante 24 horas e os meios para pesquisa de microrganismos anaeróbios estritos foram incubados à mesma temperatura, mas durante 48 horas. Após o primeiro período de incubação, as placas foram observadas macroscopicamente e as colónias de interesse foram isoladas para novas placas de agar columbia ou Schaedler consoante o(s) agente(s) de interesse, sendo novamente sujeitas a novo período de incubação. Após este processo, as culturas que à avaliação macroscópica aparentassem estar puras foram sujeitas a coloração diferencial de Gram. Esta coloração permitiu diferenciar os microrganismos entre Gram positivos e Gram negativos, observar a sua forma (cocos ou bacilos) e verificar a uniformidade da cultura. Seguidamente, consoante a reação à coloração, os isolados foram sujeitos a um de dois testes: catalase, para microrganismos de Gram positivo; oxidase, para microrganismos de Gram negativo. Consoante a sua reação de positividade ou negatividade ao teste respetivo, procedeu-se à escolha do teste de identificação bioquímica (API®) (tabela 5), o qual culminou na identificação do agente em questão. Depois de identificada a espécie, os agentes aeróbios foram submetidos TSA (teste de sensibilidade de antibióticos).

Tabela 5 – Teste de identificação bioquímica segundo a estirpe de bateria.

Tipo de respiração	Coloração Gram	Identificação da estirpe	Modelo
Aeróbios	Gram negativos	Oxidase positivo	Api 20ne
		Oxidase negativo	Api 20e
	Gram positivos	Catalase positivo	API staph
		Catalase negativo	API 20 strep
Anaeróbios	Gram negativos	Catalase positivo	Api 20 ^a
	Gram positivos	Catalase negativo	

4.2.3 Separação por grupos e subgrupos

Os animais foram avaliados para a presença de lipidose hepática felina através do resultado da citologia hepática, uma vez que este método permite o diagnóstico da afeção (Bradbury, 2017). Com base no resultado, os animais foram divididos em três grupos - A, B e C. O grupo A engloba

os animais que obtiveram um resultado compatível com a presença de lipidose hepática, o grupo B os animais cujo resultado não evidenciou a presença desta afeção e no grupo C incluem-se os animais que não têm registo de citologia hepática. Considerando a existência de lipidose hepática em curso no grupo A, foram estruturados dois subgrupos. O subgrupo A₁, que inclui os animais com forte suspeita de colangite concomitante e o grupo A₂, que inclui os animais sem evidências desta afeção.

4.3 Apresentação e discussão de resultados

4.3.1 Grupos e subgrupos

A amostra total é constituída por 9 casos: 78% (7 casos) da amostra foi proveniente do HEF-FMV e 22% (2 casos) da clínica Zooniverso VET. Todos os animais eram de raça indefinida. A citologia hepática foi realizada em 67% da amostra total. O grupo A é constituído pelos casos 1,2,4,7,8, (56%) e o grupo B pelo caso 5 (11%). No grupo C incluem-se os casos 3, 6 e 9 (33%). Na tabela 6 é possível observar os resultados obtidos nas diferentes citologias e que permitiram esta separação em grupos.

Tabela 6 - Conclusões da citologia hepática e resultados das culturas de bÍlis dos animais da amostra.

Grupo	Casos	Conclusão da citologia hepática	Cultura de bÍlis
A ₁	Caso 2	“Inúmeras células hepáticas que apresentam lesões graves de degenerescência macrovacuolar, compatível com esteatose. Presença de material amorfo compatível com lesão de colestase.”	Multiplicação de <i>Staphylococcus epidermidis</i> ; Ausência de crescimento de anaeróbios.
	Caso 7	“O exame citológico é indicativo de esteatose hepática (provável lipidose).”	Ausência de crescimento
	Caso 8	“O estudo citológico é indicativo de esteatose hepática (provável lipidose).”	Ausência de crescimento
A ₂	Caso 1	“Lipidose hepática (vacuolização dos hepatócitos)”	Ausência de crescimento
	Caso 4	“O esfregaço analisado é rico em células hepáticas que apresentavam na sua quase totalidade vacuolização citoplasmática, compatível com processo exuberante de lipidose hepática.”	Ausência de crescimento
B	Caso 5	“O exame citológico é compatível com processo inflamatório do parênquima hepático, não sendo possível através do exame citológico emitir diagnóstico conclusivo de colangite, sendo, contudo, os achados compatíveis.”	Ausência de crescimento
C	Caso 3	Não realizada	Ausência de crescimento
	Caso 6	Não realizada	Ausência de crescimento
	Caso 9	Não realizada	Ausência de crescimento

O subgrupo A₁ inclui os casos 2, 7 e 8 (33% da amostra total e 60% do grupo A), e o grupo A₂, os casos 1 e 4 (22% da amostra total e 40% do grupo A). O diagnóstico definitivo de colangite

neutrofílica requer biópsia hepática ou citologia biliar e cultura positiva, mas frequentemente a tentativa de diagnóstico é feita com base nos achados clínicos e laboratoriais associados à resposta com antibióterapia (Twedt *et al.*, 2014a). Neste estudo, o diagnóstico presuntivo de colangite foi obtido pela interceção dos dados colhidos na história pregressa; dos sinais clínicos; do hemograma; das bioquímicas séricas; da ecografia; da citologia hepática e da microbiologia biliar, compatíveis com esta afeção (tabela do anexo 1).

A lipidose hepática felina é a afeção hepatobiliar mais comum no gato (Center, 2005). Nas dissertações de Silva (2012) e Neves (2009), acerca desta afeção, foram colhidos dados no mesmo hospital (HEV-FMV), durante um período de tempo inferior ao do presente estudo. O tamanho da amostra foi respetivamente, sete e oito animais. No presente estudo, a amostra de animais provenientes do HEV-FMV é de sete animais, mas apenas três destes animais pertencem ao grupo A. A diferença entre o número de amostras entre os passados trabalhos e o presente estudo pode dever-se a (1) terem sido considerados como tendo lipidose hepática apenas os animais com citologia compatível (por exemplo, não são considerados os animais do grupo C), (2) exclusão de animais com linfoma, (3) seleção de casos predominantemente no departamento de ecografia e (4) necessidade de exames complementares, como colheita de bÍlis, como critério de inclusão.

4.3.2 Caraterísticas epidemiológicas da amostra, história pregressa e sinais clínicos

4.3.2.1 Sexo e idade

Na tabela 7 é feita a caracterização da amostra quanto ao sexo e à idade. Na tabela do anexo 2, pode encontrar-se esta informação individual, bem como a síntese da história pregressa descrita pelos donos e os sinais clínicos apresentados na consulta do dia de internamento.

Tabela 7 - Caracterização da amostra total quanto ao sexo e à idade.

Sexo	<i>Machos</i>	5 (4 MC; 1 MI)
	<i>Fêmeas</i>	4 (1 FE; 3 FI)
Idade	<i>Média</i>	8,56 anos
	<i>Mediana</i>	9 anos
	<i>Mínimo</i>	3 anos
	<i>Máximo</i>	12 anos
	<i>>7 anos</i>	n=8 (89%)
	<i>= 3 anos</i>	n=1 (11%)

Legenda: FE- Fêmea esterilizada; FI – Fêmea inteira; MC – Macho castrado; MI – Macho inteiro; n – número de animais. Símbolos: “>” Maior; “=” Igual.

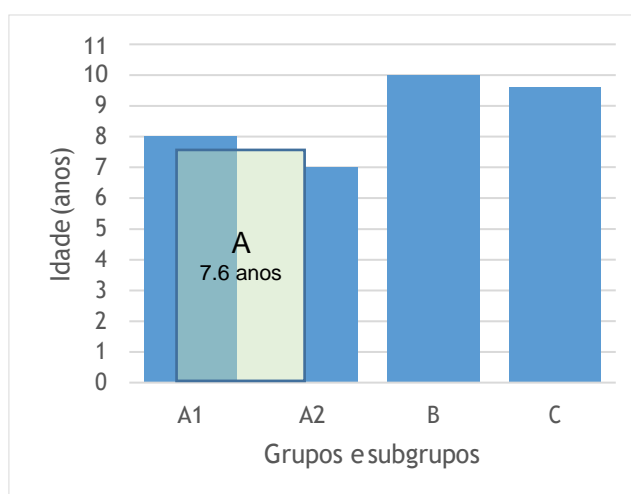
Na amostra em estudo, o grupo A é constituído por 60% fêmeas inteiras e por 40% machos castrados. Este achado vai de encontro ao descrito por Center (2005), que sugere uma prevalência

do sexo feminino na lipídose hepática felina. Valtolina *et al.* (2017b) refere que, níveis plasmáticos mais elevados de ácido araquidônico, mas não de ácido docosahexaenoico, podem predispor as fêmeas inteiras para a lipídose hepática felina. Na colangite neutrofílica, não existe predisposição de género (Marolf *et al.*, 2012; Callahan Clark *et al.*, 2011). Os animais dos grupos A₁, B e C, com diagnóstico presuntivo de colangite, obtêm um total de 4 fêmeas e 3 machos. A prevalência de fêmeas nesta amostra é influenciada pelo grupo A₁, que é apenas constituído por fêmeas.

Os animais do grupo A tinham uma média de 7,6 anos de idade, o que vai também ao encontro do descrito por Center (2005) em relação à lipídose hepática. Os animais com suspeita de colangite (grupos A₁, B e C) encontravam-se dentro do conjunto de idades, 3 a 12 anos, descrito na literatura (Twedt *et al.*, 2014a; Callahan Clark *et al.*, 2011; Brain *et al.*, 2006), e com uma média de idade, 9 anos, equivalente à descrita por Twedt *et al.* (2014a). Em estudos mais antigos, os autores reportam que animais com colangite neutrofílica aguda têm tendência a ser mais jovens que os animais com colangite neutrofílica crónica. Estes animais, também seriam mais predispostos a ter sinais clínicos como hipertermia, perda de peso e neutrofilia com desvio à esquerda (Brain *et al.*, 2006). Hoje em dia, considera-se que existe uma grande sobreposição dos achados clínicos (inclusive da idade) e dos achados laboratoriais entre animais com colangite neutrofílica aguda, crónica e animais com colangite linfocítica. No entanto, a diferenciação entre estas classificações deve ser feita com base na histopatologia (Twedt *et al.*, 2014a; Marolf *et al.*, 2012; Callahan Clark *et al.*, 2011).

Os animais do grupo A₁, com diagnóstico presuntivo de colangite, não se mostraram com uma discrepância de idade muito superior aos do A₂, porém o seu valor é em média superior. Ainda se acrescenta que, os animais dos grupos B e C, com diagnóstico presuntivo de colangite, têm idades mais elevadas que os animais do grupo A (gráfico 1). Estes dados são semelhantes aos obtidos por Brown *et al.* (2000), na medida em que os animais com colangiohepatite (média de 14 anos) tendem a ter em média idade superior à idade dos animais com lipídose hepática (média de 5 anos).

Gráfico 1 - Distribuição da média de idades dos animais da amostra.

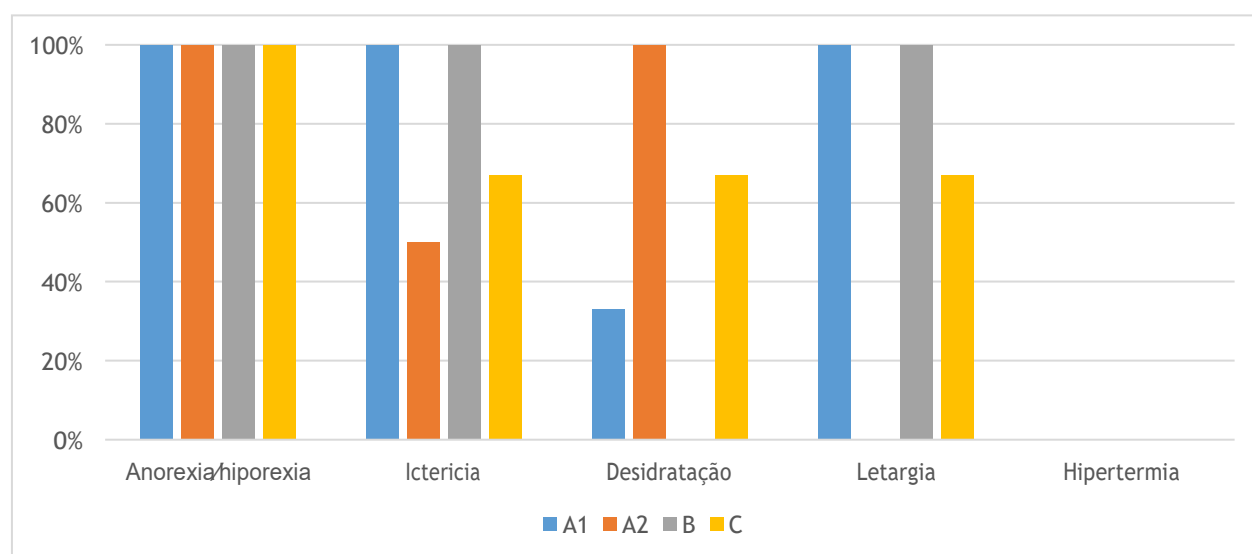


4.3.3 História pregressa e sinais clínicos

Um dos fatores predisponentes ao desenvolvimento de lipidose hepática é a obesidade (Verbrugghe & Bakovic, 2013). Na amostra em estudo, apenas 44% animais tiveram registo de obesidade e apenas um dos animais pertencia ao grupo A. Contudo, este parâmetro não foi classificado de forma uniforme. Na maioria dos animais, não estava presente na ficha clínica o registo da condição corporal. Naqueles em que este parâmetro estava referido, apenas se encontrava a menção a obesidade, não sendo indicada a pontuação ou a escala (5 pontos ou 9 pontos) utilizada para esta classificação. Apesar de a maioria apresentar o peso do animal, este valor não foi tomado em consideração por ser subjetivo. Na amostra em análise, todos os animais se apresentaram com história de diminuição de apetite (gráfico 2) ou anorexia total, cuja duração variou de 3 dias a 4/5 semanas. Em ambas as afeções a anorexia parcial ou completa é o sinal mais frequente e por vezes o único presente (Marks, 2009; Armstrong & Blanchard, 2009). Entre os grupos A₁ e A₂ não houve discrepância na duração da anorexia. Brown *et al.* (2000), num estudo comparativo entre animais com lipidose hepática e colangiohepatite, observaram o mesmo achado. Interessantemente, segundo estes autores, apesar destes dois grupos terem durações de anorexia, e até perdas de peso semelhantes, a concentração sanguínea de ácidos gordos livres dos animais com lipidose hepática era muito superior à dos animais com colangiohepatite. Na colangite são frequentemente encontrados outros sinais como a perda de peso, algum grau de desidratação, mucosas ictéricas, depressão/letargia, vômito, diarreia e hipertermia (Marks, 2009; Center 2005; Rothuizen, 2006). Na lipidose hepática, estes sinais são encontrados com frequência, à exceção da hipertermia. O aumento da temperatura ocorre na lipidose hepática secundária, quando a afeção concomitante é de carácter inflamatório/infecioso, como pode ser o caso da colangite. No presente estudo, todos os animais com registo de temperatura (sem registo nos casos 2 e 7) encontravam-se normotérmicos (entre 37°C e 38.8°C), considerando que o intervalo de temperatura retal em animais adultos saudáveis que é de 36.7 a 38.9°C (Levy, Nutt, & Tucker, 2015). A icterícia das mucosas foi observada em 77% dos animais em estudo (gráfico 2). Já 44% dos animais registaram algum grau de desidratação (entre 5 e 7%) ao exame físico. O grau de desidratação foi avaliado com base nos critérios de Hetzel (2010). Na nossa amostra, quatro dos nove animais (44%) apresentaram alterações digestivas: três tiveram episódios de vômito; um de diarreia (gráfico 2) e um de tenesmo e obstipação. Apesar de a obstipação poder constituir um sintoma de lipidose hepática (Armstrong & Blanchard, 2009), neste caso, tendo em conta que os episódios surgem há mais de dois anos, em princípio não será consequência desta afeção. Neste animal foi realizada uma radiografia abdominal na qual foi possível fazer o diagnóstico de megacólon. Porém, a presença de tenesmo e dor ao defecar pode constituir uma causa de diminuição de apetite que poderá desencadear uma lipidose hepática secundária (Center, 2005). Na lipidose hepática e na colangite a hepatomegalia também pode estar presente à palpação abdominal e nos exames imagiológicos, mas, na primeira, este achado não está associado a dor, enquanto na colangite, principalmente se associada a

pancreatite e/ou IBD, este achado pode estar presente. A nível da dor à palpação abdominal, apenas foi registada no caso 8. Nos casos 4 e 9, este parâmetro foi difícil de avaliar devido à presença de muita gordura abdominal. No caso 6, não foi possível a avaliação, pois o animal teve de ser contido quimicamente pelo seu temperamento agressivo. Apesar de Armstrong & Blanchard (2009), relatarem que os animais com lipidose hepática não apresentam sinais associados a doenças secundárias, estão atentos e alertas, autores como Center (2005) e Rothuizen (2006) descrevem a letargia como um sinal clínico frequente. A alteração do estado mental (prostração) foi mencionada por parte dos donos, ou em consulta, em cinco casos: 2, 5, 6, 7 e 8. Os casos em que este achado esteve presente constituíam os grupos A₁, B e um animal do grupo C. Com base neste resultado, os achados do corrente estudo vão de encontro ao descrito por Armstrong & Blanchard (2009). No que toca à colangite, mesmo dentro dos diferentes tipos da doença, neutrofílica aguda e crónica ou mesmo a linfocítica, apesar de ser distintas histologicamente, apresentam sinais clínicos idênticos.

Gráfico 2 – Prevalência dos sinais clínicos anorexia; icterícia; desidratação; letargia/depressão e hipertermia na amostra em estudo.



A história de vômito, icterícia e perda de peso é muito sugestiva de afeção hepática ou pós-hepática (Harvey, 2009). Os sinais clínicos associados às doenças inflamatórias hepáticas são variáveis e não específicos e são frequentemente semelhantes aos associados à lipidose hepática (Marks, 2009).

4.3.1 Alterações do hemograma

Na tabela 8 apresentam-se os valores do hemograma dos animais da amostra verificando-se que nenhum animal apresentou evidências de anemia.

Tabela 8 – Valores de hemograma e leucograma dos animais da amostra

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 9
Eritrócitos	N	N	-	LS	11.55	N	N	LS
Hemoglobina	N	N	-	N	16.4	N	N	LS
Hematócrito	N	N	N	48.5%	56.8%	N	N	49.3%
Leucócitos	N	21.4 $\times 10^3/\text{mm}^3$	N	N	20.08 $\times 10^3/\text{mm}^3$	N	N	N
VCM	N	N	N	N	N	N	N	N
HCM	N	N	N	N	N	N	N	N
CHCM	N	N	N	N	N	N	N	N
Neutrófilos NS.	N	-	-	N	1205/ μL	N	-	N
Neutrófilos S.	N	15.2 $\times 10^3/\text{mm}^3$	-	N	16.06 $\times 10^3/\text{mm}^3$	N	LS	N
Linfócitos	N	N	-	N	-	N	N	LI

Legenda: CHCM – concentração da hemoglobina corpuscular média; HCM – Hemoglobina corpuscular média; N – Valor dentro do intervalo de referência; NS. – Não segmentados; S. – Segmentados; VCM – Volume corpuscular médio. Intervalos de referência: eritrócitos (5-10); hemoglobina (8-15); hematócrito (24-45%); leucócitos ($5.5-19.5 \times 10^3/\text{mm}^3$); neutrófilos não segmentados (0-300/ μL); neutrófilos segmentados (2.50-12.80 $\times 10^3/\text{mm}^3$).

Uma anemia não regenerativa pode estar presente em 22% dos animais com lipidose hepática e em 32,3% dos animais com colangite. Em animais com lipidose hepática, nos esfregaços sanguíneos, também podem ser encontrados poiquilócitos e/ou de corpos de Heinz (Center, 2005), que, tal como a hipofosfatemia, podem ser a causa da anemia (Adams *et al.*, 1993). Estes achados podem estar presentes na admissão ou desenvolver-se durante o tratamento. A presença de corpos de Heinz não foi detetada em nenhum dos animais em estudo (o hemograma é sempre acompanhado de esfregaço sanguíneo), e os animais aos quais foi realizada a medição de fosforo (casos 1 e 2), não se mostraram hipofosfatémicos à entrada. Suspeita-se que a ausência de animais anémicos no grupo A seja justificada por estes factos. Nos casos 4 e 9, o hemograma revelou o número de eritrócitos no limite superior e aumento do hematócrito. Em situações de desidratação, ocorre hemoconcentração com conseqüente aumento do valor do hematócrito, do índice eritrocitário e/ou da hemoglobina, com manutenção do volume eritrocitário (Bianca, 1970; Kaung & Peterson, 1962). Na hemoconcentração também ocorre aumento da concentração de proteínas plasmáticas (Hohenhaus, 2017). No caso 4 a albumina encontrava-se normal e no caso 9 o valor das proteínas totais estava normal, mas a fração de albumina encontrava-se no limite superior. O caso 5 apresentava eritrocitose com aumento do número de eritrócitos, de hemoglobina e de hematócrito. Em todos estes animais, depois de instaurada a fluidoterapia os parâmetros regularizaram, corroborando a suspeita de policitemia relativa (Hohenhaus, 2017). Os animais 2 (grupo A₁) e 5 (grupo B) apresentaram alterações no leucograma. O caso 2 possuía uma leucocitose com neutrófilia, sem desvio à esquerda, enquanto o segundo exibia uma leucocitose com neutrófilia, com desvio à esquerda. Na lipidose hepática alguns animais podem mostrar alterações no leucograma

compatíveis com a presença de um processo inflamatório, infeccioso ou neoplásico concomitante (Valtolina & Favier, 2017). Na colangite neutrofílica, pode estar presente leucocitose e/ou neutrofilia com desvio à esquerda. Este achado, levanta a suspeita de colangite e/ou pancreatite nestes animais. Em ambas estas afeções pode também estar presente leucopenia ou neutropenia, mas este achado não foi observado em nenhum dos animais em estudo (Boland & Beatty, 2017; Simpson, 2015).

4.3.2 Parâmetros bioquímicos

Os resultados individuais obtidos para cada um dos parâmetros bioquímicos são apresentados na tabela 9.

Tabela 9 – Parâmetros bioquímicos dos animais da amostra

	ALT	FAS	GGT	PT	ALB
Caso 1	3xIR	-	N	-	N
Caso 2	221 (10-130 U/L)		LS		
Caso 3	N	-	N	LI	3
Caso 4	103 (10-75 U/L 37°C)	-	N	-	N
Caso 5	N	N	N	-	-
Caso 6	110 (10-75 U/L 37°C)	-	11,98 (0-2 U/L 37°C)	4,59 (6-8,2 g/dl)	N
Caso 7	4.52xIR	-	-	-	-
Caso 8	2.1xIR	4.7xIR	-	-	-
Caso 9	5.6xIR	N	LS	N	LS

Legenda: ALB – Albumina; ALT – Alanina aminotransferase; FAS – Fosfatase alcalina sérica; GGT: Gama-glutamil transpeptidase; N – Valor dentro do intervalo de referência; LS – Valor no limite superior do intervalo de referência; PT – Proteínas totais; xIR – Número de vezes que se encontra superior ao valor máximo do intervalo de referência.

4.3.2.1 Enzimas hepatobiliares

Na lipidose hepática as alterações bioquímicas séricas revelam geralmente aumentos moderados a elevados da bilirrubina, da FAS (aumentada em 80% dos casos) e da ALT (aumentada em 72% dos casos). Alguns autores como Hill *et al.* (2006) indicam que o aumento da FAS é mais frequente que o aumento da ALT e da AST, mas Center (2005), considera que a AST está aumentada em mais de 89% dos casos. Na lipidose hepática idiopática, o valor da GGT geralmente está normal. Já na lipidose hepática secundária, quando há presença concomitante de afeções que causem estase biliar, como as alterações necroinflamatórias (da qual é exemplo a colangite ou oclusão do DBC), a pancreatite e o adenoma pancreático (Center *et al.*, 1993), a concentração da GGT tende a aumentar. Na colangite pode não haver alterações das enzimas hepáticas mas, o aumento da bilirrubina sérica total é um achado consistente, assim como valores da ALT e da AST tendem a mostrar-se elevados na maioria dos animais. Os animais do grupo A₂ mostraram elevações da ALT

e valores de GGT normais. Este achado é compatível com a presença de lipidose hepática sem presença de outra afeção hepatobiliar concomitante (Center *et al.*, 1993). Os animais 2 e 9 apresentavam aumento da ALT e o valor de GGT no limite superior do intervalo de referência. Na lipidose hepática os valores de GGT encontram-se tipicamente normais ou no limite superior do intervalo. Aumentos desta enzima devem levar o clínico a suspeitar a presença de colangite. Nos animais 7 e 8, a ALT estava aumentada, mas não foram quantificados os valores de GGT. No caso 8, o valor da FAS era 4.7 vezes superior ao intervalo de referência revelando assim colestase evidente. No animal 5, os valores da ALT e da GGT encontravam-se normais. Na lipidose hepática, seria de esperar um valor de ALT aumentado. Este achado aliado ao resultado da citologia hepática, reforça a suspeita de que este animal poderia não ter presente um processo de lipidose hepática. Porém, não se pode descartar a presença de colangite, visto que gatos com colangite moderada a grave podem ter atividades das enzimas hepáticas normais (Rothuizen, 2006; Forman, 2017). A ALT foi quantificada em todos os animais e registou-se sempre aumentada, exceto nos casos 3 e 5. Todos os animais do grupo A manifestaram aumento desta enzima, mas este aumento não foi mais pronunciado nuns que nos outros.

4.3.2.2 Proteínas totais

As proteínas totais foram quantificadas nos animais 3, 6, e 9, verificando-se que se encontravam abaixo do limite mínimo do intervalo de referência no caso 6 e no limite inferior do mesmo no caso 3. A albumina foi quantificada nos casos 1, 3, 4, 6 e 9, referindo-se que, em todos eles se encontrava normal, exceto no caso 9, em que estava no limite superior do intervalo. Este valor poderá ter relevância clínica ou não uma vez que o animal, como já foi referido antes, tinha indícios de hemoconcentração. O caso 4 foi referido como tendo alterações do hemograma compatíveis com desidratação. O valor da concentração de albumina neste animal encontrava-se normal. Assim, é possível que na realidade se encontrasse diminuído e que a hemoconcentração o mascarasse. A hipoproteinémia pode estar presente em animais com lipidose hepática (Center, 2005). Apenas voltando a repetir a quantificação deste parâmetro depois de restaurada a hidratação é que seria possível avaliar com exatidão se se encontrava dentro do intervalo de referência ou não.

4.3.2.3 Eletrólitos - potássio e fosforo

O potássio foi quantificado nos casos 2, 3, 4, 6 e 9 (tabela 10).

Tabela 10 – Valor sérico dos electrolitos potássio e fósforo, nos animais da amostra.

	Potássio	Fosforo
Caso 1	-	N
Caso 2	2.7 (3.5-5.8 mml/l)	N
Caso 3	LI	-
Caso 4	LI	N
Caso 5	-	-
Caso 6	N	-
Caso 7	N	-
Caso 8	-	-
Caso 9	N	N

Apenas o animal 2 apresentou uma hipocaliemia evidente. Os casos 3 e 4 apresentaram um valor no limite inferior. Center (1993) explica que a hipocaliemia é um achado frequente em animais com anorexia grave e constitui um achado importante, pois está correlacionado com menor sobrevivência na lipidose hepática. Nos animais com colangite este achado não está reportado (Boland & Beatty, 2017). Os animais com hipocaliemia grave apresentam sinais clínicos como fraqueza, letargia e ventroflexão do pescoço e da cabeça (Biourge, Pion, Lewis, Morris, & Rogers, 1993).

A quantificação do fosforo foi realizada nos casos 1, 2, e 10 e encontrava-se dentro do intervalo de referencia em todos estes. Este achado é uma alteração frequente na lipidose hepática mas também surge frequentemente durante a síndrome da realimentação. À semelhança da hipocaliemia, este achado não está descrito em animais com colangite.

4.3.3 Alterações urinárias

A análise de urina tipo II foi realizada nos animais 1, 3, 7 e 9 (tabela 11). Nos primeiros três casos esta avaliação foi feita através de uma tira urinária formulada para humanos e no caso 9 foi feita por análise laboratorial da urina.

Tabela 11 – Urina tipo II dos animais em estudo.

Caso 1 - Tira de urina
• pH - 6; densidade - 1030; Bilirrubina - ++++
Caso 3 - Tira de urina
• pH - 7; densidade - 1037; Bilirrubina - +++; Presença de cristais bilirrubina
Caso 7 - Análise laboratorial
• Urobilinogénio: 0,2 UE/dl; Proteínas: 300 mg/dl; Eritrócitos: 25 cél/ul; Eritrócitos: 2-4; Leucócitos: 3-6
Caso 9 - Análise laboratorial
• Exame físico: pH - 7; densidade - 1.040; sedimento
• Exame químico: Urobilinogénio - 0.2 UE/dl; Proteína - 30mg/dl; Eritrócitos - 80 cél/ul;
• Exame microscópico: Eritrócitos 20-30 campo 400x; Leucócitos 3- 4 campo 400x; Células: raras; Cilindros: granulosos ; Lipúria presente

Os animais com lipidose hepática podem apresentar bilirrubinúria e lipidúria. A cetonúria e modificações da densidade urinária também podem estar presentes (isostenúria, hipostenúria e urina com máxima concentração) (Center, 1993). No caso 9, foi possível observar a presença de lipidúria. No entanto, este achado pode estar presente naturalmente em animais saudáveis (Graham, 2017).

As tiras urinárias utilizam sais de diazónio como reagentes na deteção de bilirrubina na urina. Estes compostos são mais sensíveis à presença de bilirrubina conjugada do que de bilirrubina livre (Reine & Langston, 2005). Parâmetros como o urobilinogénio, a densidade urinária, a presença de nitritos e a de leucócitos devem ser considerados pouco fiáveis em gatos quando medidos pela tira urinária (Reppas & Foster, 2016). Como tal, apenas pode ser considerado o valor de densidade do caso 9, que é de 1.040. Gatos com função renal normal têm valores de densidade urinária superiores a 1.035 (Reine & Langston, 2005), e como tal, este animal tem uma densidade urinária normal. O pH normal da urina de gato varia entre 5.0 e 7.5 e quando medido na fita urinária tem utilidade (Graham, 2017). Nos animais em estudo, os valores de pH urinário encontraram-se todos dentro deste intervalo.

4.3.4 Ultrassonografia

4.3.4.1 Ecotextura hepática

Em todos os animais deste estudo foi possível verificar alterações da ecotextura hepática (anexo 3), 89% dos animais exibiram hiperecogenecidade hepática e apenas 11% (caso 5) hipoecogenecidade. Todos os animais do grupo A apresentaram hiperecogenecidade hepática. O único animal que demonstrou hipoecogenecidade foi do grupo B. Marolf *et al.* (2012), descreveu

que, na colangite, o fígado pode manifestar ecogenecidade normal, aumentada ou diminuída. Porém, nesse estudo, os autores explicaram que infiltrado gordo nos hepatócitos poderia ser a causa do aumento da ecogenecidade hepática. Nyland *et al.* (2015), também justificam que o parênquima hepático de animais com colangite pode encontrar-se hiperecótico devido à presença de lipidose hepática. Neer (1992) refere que um parênquima hipoecoico é sugestivo de inflamação, já um parênquima hiperecótico é sugestivo de lipidose e presença de lesões focais ou multifocais hipoecoicas é sugestiva de neoplasia. Harvey (2007) relata um estudo de caso de um animal com lipidose hepática concomitante a colangite (neutrofílica ou linfocítica). Nesse relato, o fígado também se encontrava hiperecogénico realçando o fato de este achado ser particularmente visto na lipidose hepática.

Assim sendo, levanta-se a possibilidade deste achado ecográfico ser, na maioria das vezes, um reflexo da presença de lipidose hepática e não um achado sugestivo de colangite. É também possível que, em processos de colangite em que o infiltrado inflamatório esteja apenas presente nas vias biliares, o parênquima hepático se encontre hipoecoico, e que, com o agravar da doença, a infiltração de células no parênquima cause aumento da ecogenecidade, mesmo que não esteja presente uma lipidose hepática concomitante.

4.3.4.2 Tamanho hepático

Quanto ao tamanho, na colangite, o fígado pode apresentar-se normodimensionado, aumentado ou, menos frequentemente, diminuído de tamanho (Marolf *et al.*, 2012). Na lipidose hepática está descrito que este pode encontrar-se normodimensionado ou aumentado de tamanho. Em nenhum animal deste estudo foi verificada microhepatia. O caso 2 (grupo A₁) e os casos 6 e 9 (grupo C) foram os que apresentaram hepatomegalia.

4.3.4.3 Vias biliares

Os gatos com lipidose hepática, não associada a outra doença hepatobiliar, não desenvolvem lesões associadas ao DBC, à vesícula biliar ou com outras estruturas biliares (Center, 2005). As alterações ecográficas destas estruturas surgem na presença de colangite e/ou obstrução biliar extra-hepática (Jergens & Allenspach, 2016), ainda que, animais com colangite, possam não evidenciar estas alterações (Marolf, Leach, Gibbons, Bachand, & Twedt, 2012; Wagner *et al.*, 2007). No gato, quando estão presentes alterações do trato biliar, como o aumento do diâmetro do DBC (mais de 4mm) (figura 2), alteração da ecogenecidade da bÍlis (lama biliar) ou alteração da espessura da parede da vesícula biliar, a suspeita de colangite aumenta fortemente, especialmente se estiver associado aumento da ecotextura hepática e/ou hepatomegalia (Marolf *et al.*, 2012).

O gráfico 3 mostra a frequência absoluta com que foi registada cada alteração ecográfica. Os animais do grupo A₁ apresentaram em média um maior número de alterações ecográficas por

animal do que os do grupo B. Este achado pode sugerir que a presença concomitante de lipidose hepática pode exacerbar as alterações ecográficas das vias biliares na colangite.

Gráfico 3 – Frequência absoluta de achados ecográficos nas vias biliares dos animais em estudo.

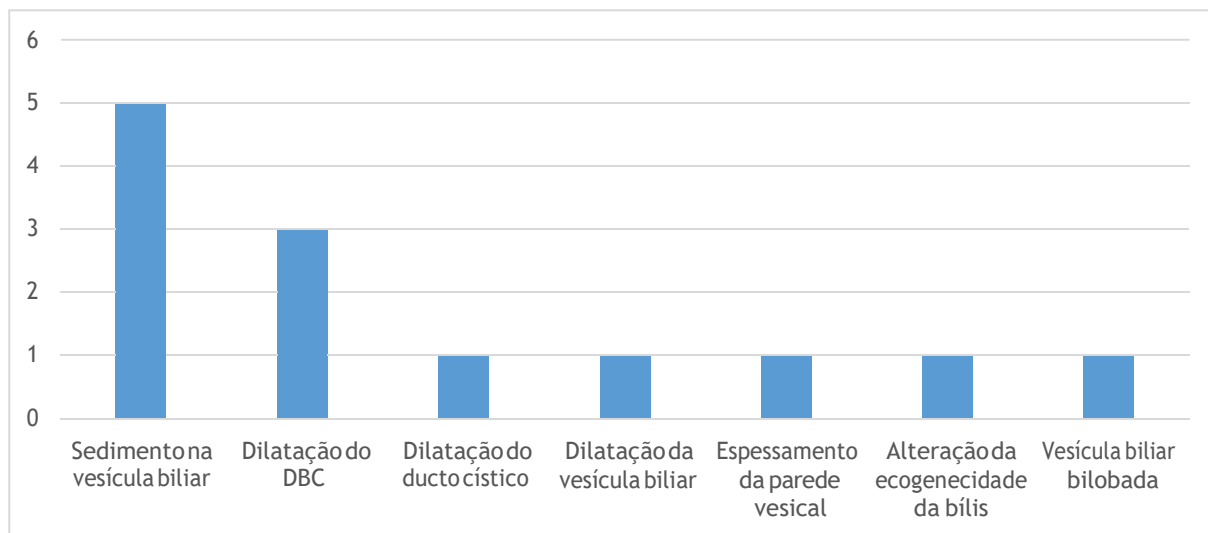


Figura 2 - Ecografia hepatobiliar do caso 7.



Legenda: Nesta imagem observa-se hiperecogenecidade do parênquima hepático e das vias biliares. A medição do DBC mostrou um diâmetro de 4,4 milímetros.

4.3.4.4 Alterações não hepatobiliares

Seis dos nove casos evidenciaram outros achados ecográficos. Dentro destes, destacam-se a presença de líquido livre abdominal (casos 1 e 6), alterações renais (casos 2, 4 e 6), pancreáticas (casos 5, 6, e 7), esplênicas (caso 6) e aumento do tamanho das glândulas adrenais (caso 9). É preciso realçar que mesmo não estando presentes estas alterações, estas afeções podem estar presentes.

4.3.5 Citologia hepática

A citologia hepática foi realizada em 66% dos animais da amostra. Destes animais, 83% apresentaram esteatose numa proporção que o patologista considerou compatível com presença de lipidose hepática felina. A figura 3 mostra alguns dos achados encontrados na citologia do caso 2.

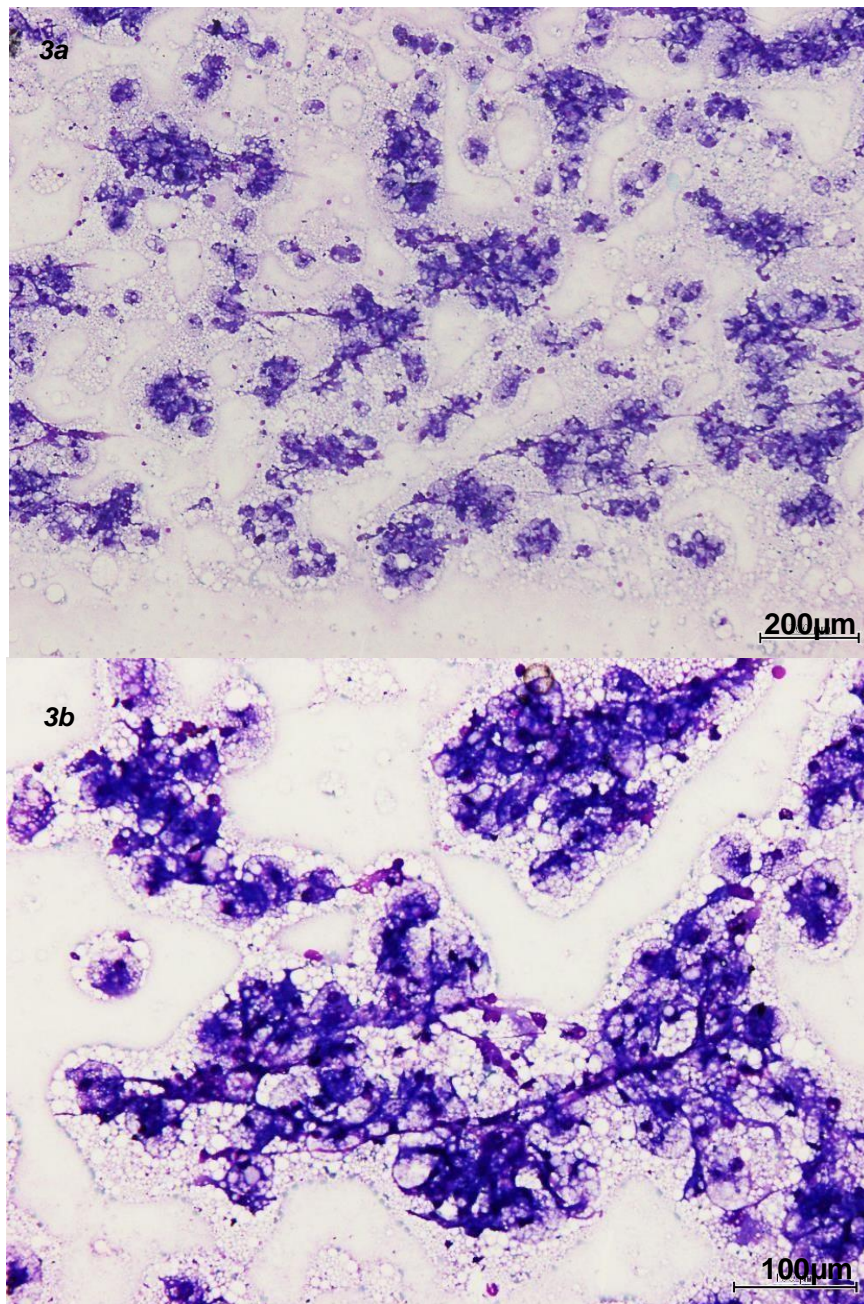


Figura 3 - Citologia hepática compatível com lipidose hepática felina. As figuras 3a e 3b mostram hepatócitos com lesões microvacuolares. (Giemsa)

A citologia é uma ferramenta útil no diagnóstico de lipidose hepática. O estudo de Roth (2001) obteve concordância entre o resultado da citologia e da histopatologia em todos os animais com lipidose hepática (n=10). Nestes animais, a realização de histopatologia, como complemento da citologia, não providenciou informação de diagnóstico adicional útil. No entanto, no que toca à deteção de conteúdo inflamatório e estase biliar, a citologia tem limitações. Neste mesmo estudo, o diagnóstico histológico de inflamação foi clinicamente importante e influenciou a escolha de tratamento implementada pelo clínico. O autor explica que a natureza das lesões e qualidade das amostras afeta a interpretação da citologia. O autor também explica que lesões que sejam difusas ou regionalmente extensas, como a lipidose ou o linfoma, são mais fáceis de captar tanto por PAAF, como por biópsia, e que a utilização de ecógrafo é útil na obtenção de amostras de lesões focais ou multifocais, melhorando a precisão. Contudo em estudos anteriores, como o de Willard *et al.* (1999), os resultados diferentes. Neste estudo houve discordância entre a citologia e a histopatologia em todos os animais (n=4), sendo que em todos eles, a citologia mostrava hepatopatia vacuolar e a histopatologia preferenciava a inflamação hepática. O autor justifica que na citologia foi possível verificar a presença de células inflamatórias, mas que estas se distribuíam de forma focal e tendencialmente nas zonas periportais e não associadas aos hepatócitos, além de que em 3 dos 4 casos, a quantidade de neutrófilos e linfócitos seria pouca em proporção ao número de hepatócitos, e que por estas razões, teria sido difícil avaliar se estas estavam presentes por inflamação ou por contaminação, acabando este achado por ser desvalorizado. Willard *et al.* (1999) explicam que os agregados focais de células inflamatórias podem ser difíceis de captar por PAAF. Os autores alertam para o facto de que no gato, o diagnóstico de patologia hepática por citologia além de poder estar errado, apresenta tendência para o sobrediagnóstico, plausível mas incorreto, de lipidose hepática felina. Na altura, sublinhou a importância de avaliar na citologia se o grau de vacuolização seria justificativo de alterações clínicas do animal, ou se apenas constituía uma acumulação mínima de esteatose associada a mobilização de gordura por perda de peso ou a obesidade. Em 2004, o estudo de Wang, Panciera, Al-Rukibat, e Radi, foi de encontro ao descrito por Willard (1999), uma vez que o diagnóstico de lipidose hepática felina esteve em concordância pelos dois métodos em 9 de 11 animais, mas foi uma doença mal diagnosticada frequentemente em animais cuja causa primária foi detetada na histopatologia. Dos animais com colangite, apenas em 3 de 11 casos foi possível o diagnóstico por citologia

No estudo, agora apresentado a citologia hepática foi útil no diagnóstico de lipidose hepática, mas não de colangite, tal como está descrito na literatura. Os casos 2, 5, 7 e 8 constituíam os 88% com vacuolização gorda, e apenas em um animal, caso 5, a citologia hepática demonstrou a presença de lesões compatíveis com processo inflamatório do parênquima hepático (figura 4). Juntando este achado com a neutrofilia com desvio à esquerda e com os achados ecográficos, onde há presença de alterações hepáticas (hipoecogenecidade difusa) e pancreáticas (aumento de tamanho e

hipoecogenecidade difusa), com reatividade peri-pancreática do mesentério, pode levantar-se a suspeita de uma colangite concomitante com pancreatite, ou mesmo uma tríade, sem alterações ecográficas de IBD. À ecografia o animal também apresentava vesícula biliar bilobada, que predispõe ao desenvolvimento de colangiohepatite (Ergin, Senel, Sen, & Bumin, 2013). Ainda que a ausência de vacuolização citoplasmática ao exame citológico não implique necessariamente que este animal não tenha em curso esta doença (o *gold standard* para o diagnóstico de doenças hepatobiliares é a biópsia hepática, Cocker & Richter 2017), a ausência de aumento dos parâmetros de lesão hepática (ALT normal) e de colestase (FAS e GGT normais), reforçam a ideia de que esta afeção poderá não estar presente. Curiosamente, este foi o único animal que não revelou presença vacúolos citoplasmáticos compatíveis com lipidose hepática. Neste estudo, à semelhança do que foi descrito por Wang *et al.* (2004) e Willard *et al.* (1999), nos animais cuja citologia evidenciou a presença de lipidose hepática felina, tornou-se difícil o diagnóstico concomitante de outras patologias hepáticas. Na amostra aqui analisada, a colangite é suspeita nos casos 2, 5, 7 e 8 e, uma vez que estes tinham alterações ecográficas do trato biliar compatíveis com a mesma. Assim, nesta situação, o resultado da citologia deve ser ponderado em concordância com os restantes sinais clínicos (Willard *et al.*, 1999), não devendo a lipidose hepática ser considerada o diagnóstico hepático exclusivo.

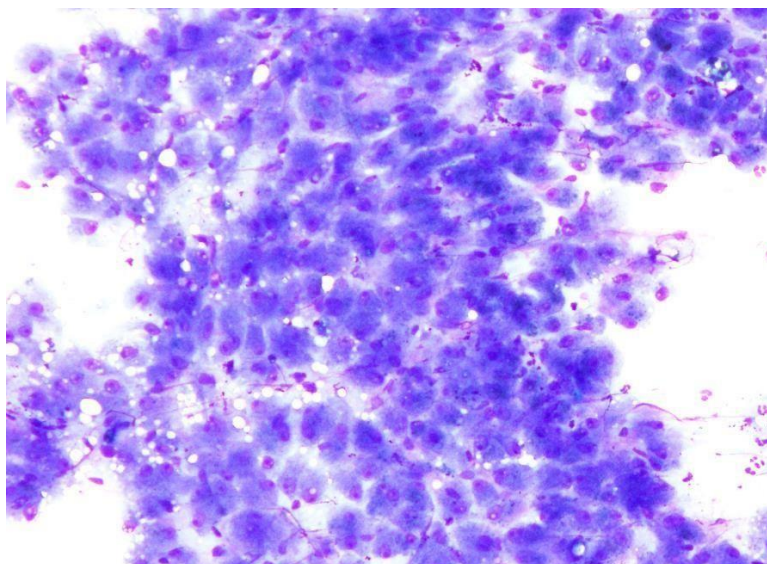


Figura 4 - Citologia hepática do caso 5. Agregado de hepatócitos em placa, com presença de infiltrado neutrofílico abundante. Giemsa, 100x.

Pelos resultados obtidos também se salienta a importância da histopatologia ao invés da citologia, especialmente nas situações em que há suspeita de lipidose hepática e colangite concomitantes.

4.3.6 Cultura de bÍlis

Todos os animais da amostra foram submetidos a colheita de bÍlis para cultura microbiológica (tabela 6). O resultado deste exame mostrou-se negativo para o crescimento de agentes aerÓbios

e anaeróbios em 88% da amostra. Apenas no caso 2 ocorreu a multiplicação de *Staphylococcus epidermidis*. No caso 9 foi realizada citologia biliar cujo resultado mostrou um ligeiro processo inflamatório neutrofílico da qual a etiologia não foi possível determinar. A maior parte dos casos de colangite neutrofílica resulta de infecção bacteriana (Twedt *et al.*, 2014a; Brain *et al.*, 2006). Deste modo, a cultura de amostras de fígado e de bÍlis constituem uma forma comum de detecção destes microrganismos. A cultura de bÍlis possui uma maior sensibilidade que a cultura hepática (Wagner *et al.*, 2007). Porém, segundo Twedt *et al.* (2014a), a taxa de culturas biliares positivas é baixa na colangite neutrofílica, mesmo em animais não tratados. Analisando este resultado tendo em conta o número de animais com alterações ecográficas compatíveis com colangite (grupos A₁, B e C), o valor de animais positivos é de 14%. Este resultado é idêntico ao descrito por Twedt *et al.* (2014a), na medida em que apenas a percentagem de culturas positivas foi baixa. *Staphylococcus epidermidis* já foi isolado em culturas de bÍlis (Eich & Ludwig, 2002) e de fígado (Mayhew & Weisse, 2008), em gatos. No entanto, alguns autores consideram que a multiplicação de *Staphylococcus* em culturas de bÍlis é consequência de contaminação (Wagner *et al.*, 2007), uma vez que este microorganismo é residente da pele, tanto de animais, como de Humanos. No entanto, Brain *et al.* (2006) explica que, microorganismos da pele podem ser encontrados na microbiota gastrointestinal dos gatos devido aos seus hábitos de limpeza (*grooming*). Acrescenta-se que, no caso 2, assim que foi instituída antibioterapia ocorreu uma melhoria clínica evidente. Esta resposta positiva à antibioterapia pode ter sido (1) por neutralização do agente isolado ou (2) por neutralização de outro agente envolvido no processo patológico que não o *Staphylococcus epidermidis*, cujo crescimento não foi viável em cultura por sobrecrecimento do *Staphylococcus* ou pelo efeito bacteriostático da bÍlis (Peters *et al.*, 2016).

Os resultados obtidos no nosso estudo são concordantes com o descrito por alguns autores que verificaram que animais com culturas positivas têm uma probabilidade muito elevada de apresentar alterações ecográficas das vias biliares (96%), mas que inverso nem sempre ocorre (Policelli Smith *et al.*, 2017). O animal que apresentou cultura positiva não demonstrou alguma alteração ecográfica contrastante com os demais, o que revela baixa especificidade.

Englobando percentualmente todos os animais com alterações ecográficas relevantes para colangite, o caso 2 representa 14% deste grupo. Este achado revela que estas alterações apresentam baixa sensibilidade para positividade na cultura de bÍlis. Esta situação reflete o descrito por Newell *et al.* (1993), que retrataram que a espessura da parede vesical tem 87% sensibilidade e 90% específica para diagnóstico histopatológico de colangite infecciosa no gato e uma baixa correlação com culturas positivas.

A colecistocentese percutânea para colheita de bÍlis não levou a complicação em nenhum dos animais em estudo, o que também é concordante com outros estudos nos quais a taxa de ocorrência destes eventos foi nula ou insignificante (Policelli Smith *et al.*, 2017).

Nestes casos poderia ter sido interessante realizar citologia das amostras de bÍlis ou sido feita a pesquisa dos agentes por PCR ou FISH, no entanto, estes processos estÁ associado a custos mais elevados.

4.3.7 Animais sem citologia - Grupo C

Nos animais sem citologia hepática, 3, 6 e 10 (33%), o exame ecográfico revela uma hiperecogenecidade hepática difusa e nos casos 6 e 10, mostra também hepatomegalia. Nestes animais, ao contrário da restante amostra, não estÁ excluída o diagnóstico de neoplasia difusa hepática, uma vez que não foram realizadas citologias hepáticas. Estes achados sÁo compatÍveis com ambas as afeções. No entanto, todos estes animais apresentam também alteraçÓes do conteúdo da vesícula biliar, os casos 3 e o 10 apresentam sedimento e o caso 6 um conteúdo biliar com alteraçÓes da ecogenecidade. O animal 3 apresenta ainda distensÓes da vesícula biliar e do ducto cÍstico. No caso 9 foi realizada também uma citologia biliar que revela a presença de um ligeiro processo inflamatÓrio neutrofÍlico. Este achado reforça a suspeita de colangite neutrofÍlica.

4.3.8 Lipidose hepática - classificaçÓes

No grupo A, apenas o caso 1 nÁo possui achados clÍnicos, analÍticos ou ecográficos compatÍveis com a concomitÂncia de outras afeções. A histÓria de “mudança de alimento” (anexo 2) jÁ foi descrita como fator de stress predisponente a lipidose hepática primária. Assim, considera-se que 20% do grupo A é passÍvel de ter lipidose hepática primária. Os restantes casos, 80% do grupo A, constituem casos de lipidose hepática secundária. As afeções concomitantes presentes na amostra (anexo 1) sÁo colangite (A₁), colecistite (A₁), pancreatite (caso 4) e doença renal crÓnica (casos 2 e 4). Todas estas afeções jÁ foram descritas como concomitantes da lipidose hepática secundária. No caso 2, a colangite evidencia-se pela associaçÓes da leucocitose com neutrofilia, Às alteraçÓes ecográficas hepáticas e das vias biliares e À cultura bacteriana biliar positiva. Este último exame, associado À dilataçÓes ecográfica do DBC, levam também ao diagnóstico presuntivo de colecistite (Lane & Louis, 2012; Hittmair *et al.*, 2001). Este animal também apresenta alteraçÓes ecográficas renais (diminuiçÓes do tamanho; perda de transiçÓes cÓrtico-medular e hiperecogenecidade do cÓrtex renal) compatÍveis com doença renal crÓnica. Os casos 7 e 8, também apresentam aumento do DBC À ecografia, e o caso 8 a parede da vesícula biliar espessada. Por estes achados, também têm suspeita de colecistite associada À colangite. O caso 4 apresenta alteraçÓes ecográficas (diminuiçÓes do tamanho renal e perda de transiçÓes cÓrtico-medular) e analÍticas (azotemia - tabela 12) compatÍveis com doença renal crÓnica. Na mediçÓes da DGGr Ípase (tabela 13), o aumento do valor

desta enzima levar ao diagnóstico de pancreatite (Oppliger, Hartnack, Riond, Reusch &, Kook, 2013)

Tabela 12 – Valores de ureia e creatinina nos animais da amostra.

	Ureia	Creatinina
Caso 1	N	N
Caso 2	N	N
Caso 3	N	N
Caso 4	110,5 (30,0-60,0mg/dl)	3,313 (0,840-2,040 mg/dl)
Caso 5	N	N
Caso 6	N	N
Caso 7	N	N
Caso 8	N	N
Caso 9	N	N

Tabela 13 – Valor de DGGr lípase dos casos 4 e 6.

	DGGr lípase
Caso 4	43,13 (9-25 U/L)
Caso 6	104

4.4 Considerações finais

Uma das maiores limitações do presente estudo é não terem sido realizadas histopatologias hepáticas. Apesar de a citologia ter sido útil no diagnóstico de lipidose hepática, apenas a histopatologia teria possibilitado o diagnóstico definitivo de colangite. Além disso, só através desta análise teria sido possível distinguir qual o tipo de colangite presente, neutrofílica (aguda ou crônica) ou linfocítica. Por outro lado, neste estudo, o diagnóstico presuntivo de colangite foi feito sem considerar a resposta à antibioterapia. A cada animal foram instituídas terapias direcionadas para mais que uma afeção, os antibióticos escolhidos diferiram de caso para caso e alguns animais, foram administrados corticosteroides. A resposta positiva ou negativa foi grandemente influenciada pelas diferentes abordagens terapêuticas, não sendo possível aferir se ocorreram em resposta ao antibiótico em específico, e como tal, não foram consideradas. A realização de exames complementares foi pouco consistente, principalmente em relação à citologia hepática e aos parâmetros analíticos. Esta limitação deveu-se ao fato dos casos terem sido recolhidos da casuística do hospital e não terem cariz prospetivo, ou seja, os exames completos foram solicitados consoante a vontade do clínico e diferiram entre casos. Nem todos os animais foram submetidos a citologia hepática, o que reduziu a amostra comparativa em um terço, e os parâmetros analíticos requisitados foram muito desuniforme em todos os casos. No que toca à análise microbiológica da bÍlis, as limitações incidem sobre os diferentes intervalos de tempo que as amostras demoraram a chegar ao laboratório e o fato de alguns animais estarem submetidos a

antibioterapia no momento da colheita de bÍlis, o que pode ter conduzido a resultados falsos negativos. A ultrassonografia é a modalidade de imagem de escolha para avaliar o sistema biliar, no entanto é altamente dependente do utilizador e da interpretação de imagem e é, até certo ponto, subjetiva, mesmo em estudos prospetivos e realizada por profissionais experientes (Schiborra *et al.*, 2017). Acrescenta-se ainda que as ecografias não foram todas realizadas pela mesma pessoa, mas sim por dois médicos veterinários diferentes, com dois ecógrafos distintos.

O caso 4 não foi considerado como tendo colangite, uma vez que, nos parâmetros analíticos o valor da GGT estava normal e associado a ausência de leucocitose; a ausência de alterações ecográficas das vias biliares; a cultura negativa bacteriana de bÍlis e em menor escala, a ausência de achados clÍnicos (hipertermia ou dor abdominal) que mostrassem evidências desta afeção. No entanto, este padrão de alterações bioquÍmicas, também está presente no caso 2, que tem um diagnóstico colangite (ainda que presuntivo) muito provável, corroborado pela cultura biliar positiva. O principal problema prende-se com o fato de o caso 4 ter diagnóstico presuntivo de pancreatite, uma patologia comumente associada à colangite. Além disso, a colangite, como já foi referido, pode estar presente sem que hajam alterações dos exames supranumerados, sendo apenas diagnosticada por histopatologia. Existe a possibilidade do caso 4 ter em curso colangite, e como tal, tenha sido erradamente classificado no grupo A₂, ao invés do grupo A₁, inviabilizando algumas das discussões de resultados.

Neste estudo não foi utilizado um grupo controlo e o tamanho da amostra foi muito reduzido. Por isso não foi possível fazer análise estatística ou obter comparações relevantes entre os diferentes grupos de animais devido à grande variabilidade individual, especialmente no grupo B. Além de reduzida, a amostra é constituída por animais de faixas etárias muito discrepantes. Os achados de animais jovens (3 anos) são comparados com os de animais idosos (mais de 10 anos), em que a presença de co morbilidades ocultas é uma variável e importante. Foram também correlacionados animais com suspeita de diferentes co morbilidades que fazem com que o curso clÍnico de cada caso seja divergente e pouco uniforme. Teria sido relevante a realização de exames que aprofundassem estas doenças e permitissem diagnósticos definitivos, principalmente de pancreatite e *IBD*, que muitas vezes podem estar associadas à colangite sem que estejam presentes manifestações analíticas ou ultrassonográficas destas afeções.

5. Conclusão

Nesta dissertação, realizou-se um estudo comparativo entre animais com diagnóstico de lipidose hepática concomitante a diagnóstico presuntivo de colangite. Os resultados obtidos e as conclusões propostas são feitas tendo por base uma amostra muito reduzida de animais, o que faz com que haja um grande impacto da variabilidade individual nos resultados. Por outro lado, não foram realizadas histopatologias hepáticas o que constituiu uma grande limitação no estudo da colangite. Os sinais clínicos encontrados foram variáveis e não específicos, e como está descrito por outros autores, foram semelhantes entre animais com colangite e com lipidose hepática, não permitindo a distinção destas afeções. Os parâmetros analíticos, em especial os parâmetros bioquímicos, forneceram informação útil, especialmente a ALT e a GGT. Na ecografia, a alteração ecográfica mais frequente das vias biliares foi a presença de sedimento biliar. A diferença entre apresentar apenas uma ou mais que uma alteração nas vias biliares não teve impacto no resultado da cultura de biliar. A cultura de biliar não constituiu um método muito relevante neste estudo. Este procedimento foi realizado em todos os animais, no entanto, de todos os animais que possuíam diagnóstico empírico de colangite (grupo A₁, B e C), apenas 1 (16%), obteve resultado positivo para a presença de *Staphylococcus epidermidis*. Este agente, já foi isolado na biliar e no fígado de gatos, mas levanta-se a possibilidade deste achado ser produto de contaminação. Sugere-se que, nos próximos estudos, seja privilegiado o uso da técnica *FISH* para a pesquisa de agentes bacterianos. A citologia hepática foi um método útil na detecção de lipidose hepática. O único animal em que não revelou presença de vacúolos citoplasmáticos compatíveis com lipidose hepática foi aquele no qual foi possível observar lesões compatíveis com inflamação hepática. A citologia não providenciou informação no diagnóstico de colangite para muitos dos casos suspeitos, reforçando a necessidade de histopatologia nestes casos. Além disso, nos casos de animais que têm suspeita de lipidose hepática e colangite concomitante, a realização de citologia ao invés de histopatologia, pode induzir o clínico a considerar a lipidose hepática como diagnóstico definitivo preferencial, ocorrendo subdiagnóstico de colangite, principalmente se também estiver associada uma cultura de biliar negativa (como ocorreu no presente estudo). Esta situação pode levar a incorreta instituição de terapia pois não é administrado antibiótico.

Não foi possível evidenciar o eventual papel da lipidose hepática felina no desenvolvimento de colangite, principalmente devido ao desenho experimental utilizado. A literatura existente descreve a concomitância destas afeções através da hipótese 2 descrita nos pressupostos. Contudo, a hipótese 1, e tanto quanto é do conhecimento da autora, não está descrita na literatura, e não se obtiveram resultados que possam provar que a mesma é verdadeira. A lipidose hepática e a colangite são afeções que divergem na origem, a primeira tem uma origem metabólica (Center, 2005) e a segunda tem uma origem inflamatória (Twedt *et al.*, 2014a). Por outro lado, as lesões hepatobiliares que caracterizam estas afeções têm origem em diferentes estruturas do sistema

hepatobiliar. A lipídose hepática caracteriza-se por uma acumulação vacuolar em mais de 50% dos hepatócitos (Center *et al.*, 1993), enquanto a colangite é uma doença com origem nas vias biliares (presença de conteúdo celular inflamatório, que pode ou não se estender ao parênquima hepático) (Ingh *et al.*, 2006). Por outro lado, a lipídose hepática felina, ao contrário da colangite neutrofílica, não predispõe ao desenvolvimento de infeção hepatobiliar (Center, 2012).

No entanto, propõe-se para futuros estudos, a exploração da hipótese 1 mediante outro desenho experimental. Sugere-se um estudo prospetivo, que englobe uma amostra grande de animais com lipídose hepática primária. Durante o tratamento deverá monitorizar-se a evolução da doença com recurso a parâmetros analíticos (hemograma e bioquímicas) padronizados, a ultrassonografia, a histopatologia e à técnica FISH, realizadas de forma seriada, de modo a que seja possível estudar as alterações hepatobiliares e averiguar se ocorre o desenvolvimento de colangite. Este estudo também pode ser feito num grupo de animais com lipídose hepática idiopática induzida laboratorialmente, mas esta abordagem pode colocar em causa o bem-estar dos animais.

6. Bibliografia

- Adams LA, Angulo P, Lindor KD (2005). Nonalcoholic fatty liver disease. in *Med. Assoc. J.*;172(7):899–905.
- Adams, L. G., Hardy, R. M., Weiss, D. J., & Bartges, J. W. (1993). Hypophosphatemia and Hemolytic Anemia Associated With Diabetes Mellitus and Hepatic Lipidosis in Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 7(5), 266–271. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1993.tb01018.x>
- Abdelmalek, M. F. & Diehl, A. M. (2015). 364: Nonalcoholic Fatty Liver Diseases and Nonalcoholic Steatohepatitis. In: D. L. Kasper, S. L. Hauser, J. L. Jameson, A. S. Fauci, D. L. Longo, J. Loscalzo, Eds. *Harrison's™ principles of Internal Medicine* (8th edition. USA: McGraw-Hill Education (2054 - 2057)
- Akol, K. G., Washabau, R. J., Saunders, H. M., & Hendrick, M. J. (1993). Acute Pancreatitis in Cats With Hepatic Lipidosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 7(4), 205–209. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1993.tb01008.x>
- Alpers DH, Sabesin SM, White HM. Fatty liver: Biochemical and clinical aspects. In: Schiff L, Schiff ER, eds. *Diseases of the Liver*. Philadelphia, PA: Lippincott; 1993:825–855.
- Appolinário, P. P., Derogis, P. B. M. C., Yamaguti, T. H., & Miyamoto, S. (2011). Metabolismo, oxidação e implicações biológicas do ácido docosahexaenoico em doenças neurodegenerativas. *Química Nova*, 34(8), 1409–1416. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422011000800021>
- Armstrong, P. J., & Blanchard, G. (2009). Hepatic Lipidosis in Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 39(3), 599–616. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2009.03.003>
- Aroch, I., Shechter-Polak, M., & Segev, G. (2012). A retrospective study of serum β -hydroxybutyric acid in 215 ill cats: Clinical signs, laboratory findings and diagnoses. *The Veterinary Journal*, 191(2), 240–245. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.01.010>
- Barnes, J. (2010). Chapter 8: Digestive System. In LC Hudson, WP Hamilton, *Atlas of Feline Anatomy for Veterinarians* (2nd ed.) (pp 153 - 170). USA: Teton NewMedia

- Bakewell, L., Burdge, G. C., & Calder, P. C. (2006). Polyunsaturated fatty acid concentrations in young men and women consuming their habitual diets. *British Journal of Nutrition*, 96(01), 93. <https://doi.org/10.1079/BJN20061801>
- Bayton, W. A., Westgarth, C., Scase, T., Price, D. J., & Bexfield, N. H. (2018). Histopathological frequency of feline hepatobiliary disease in the UK: Feline hepatobiliary disease. *Journal of Small Animal Practice*, 59(7), 404–410. <https://doi.org/10.1111/jsap.12810>
- Bianca, W. (1970). Effects of Dehydration, Rehydration and Overhydration on the Blood and Urine of Oxen. *British Veterinary Journal*, 126(3), 121–133. [https://doi.org/10.1016/S0007-1935\(17\)48461-2](https://doi.org/10.1016/S0007-1935(17)48461-2)
- Biourge, V., Groff, J. M., Fisher, C., Bee, D., Morris, J. G., & Rogers, Q. R. (1994). Nitrogen Balance, Plasma Free Amino Acid Concentrations and Urinary Orotic Acid Excretion during Long-Term Fasting in Cats. *The Journal of Nutrition*, 124(7), 1094–1103. <https://doi.org/10.1093/jn/124.7.1094>
- Biourge, V., Pion, P., Lewis, J., Morris, J. G., & Rogers, Q. R. (1993). Spontaneous Occurrence of Hepatic Lipidosis in a Group of Laboratory Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 7(3), 194–197. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1993.tb03186.x>
- Blanchard, G., Paragon, B. M., Serougne, C., Ferezou, J., Milliat, F., & Lutton, C. (2004). Plasma lipids, lipoprotein composition and profile during induction and treatment of hepatic lipidosis in cats and the metabolic effect of one daily meal in healthy cats. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 88(3–4), 73–87. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0396.2003.00462.x>
- Blanchard, Géraldine, Paragon, B. M., Milliat, F., & Lutton, C. (2002). Dietary L-Carnitine Supplementation in Obese Cats Alters Carnitine Metabolism and Decreases Ketosis during Fasting and Induced Hepatic Lipidosis. *The Journal of Nutrition*, 132(2), 204–210. <https://doi.org/10.1093/jn/132.2.204>
- Boland, L., & Beatty, J. (2017). Feline Cholangitis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 47(3), 703–724. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.11.015>

- Boomkens, S. (2004) Detection of *Helicobacter Pylori* in Bile of Cats. *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 42(3): 307–311.
- Brain, P. H., Barrs, V. R., Martin, P., Baral, R., White, J. D., & Beatty, J. A. (2006). Feline cholecystitis and acute neutrophilic cholangitis: Clinical findings, bacterial isolates and response to treatment in six cases. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 8(2), 91–103. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2005.09.001>
- Branum GD, Tyson GS, Branum MA, *et al.* . 1990. Hepatic abscess: changes in etiology, diagnosis, and management. *Ann Surg* 212:655-662.
- Braun U, Gerber D. (1992). Percutaneous ultrasound-guided cholecystocentesis in cows. *Am J Vet Res*;53:1079–1084.
- Brown, B., Mauldin, G., Armstrong, J., Moroff, S., & Mauldin, G. (2000). Metabolic and Hormonal Alterations in Cats with Hepatic Lipidosis, 7.
- Burton, A. G. (2018). Hepatobiliary In A. G. Burton, *Clinical Atlas of Small Animal Cytology*. (189-206). USA: Wiley Blackwell
- Byfield, V. L., Callahan Clark, J. E., Turek, B. J., Bradley, C. W., & Rondeau, M. P. (2017). Percutaneous cholecystocentesis in cats with suspected hepatobiliary disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 19(12), 1254–1260. <https://doi.org/10.1177/1098612X16689335>
- Callahan Clark, J. E., Haddad, J. L., Brown, D. C., Morgan, M. J., Van Winkle, T. J., & Rondeau, M. P. (2011). Feline cholangitis: a necropsy study of 44 cats (1986–2008). *Journal of Feline Medicine & Surgery*, 13(8), 570–576. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2011.05.002>
- Cantafora, A., Blotta, I., Rossi, S. S., Hofmann, A. F., & Sturman, J. A. (1991). Dietary Taurine Content Changes Liver Lipids in Cats. *The Journal of Nutrition*, 121(10), 1522–1528. <https://doi.org/10.1093/jn/121.10.1522>
- Cardoso, V., Pimenta, A., Correia da Fonseca, J., Rodrigues, J. S., & Vaz, M. J. M. (1982). The effect of cholestasis on hepatic clearance of bacteria. *World Journal of Surgery*, 6(3), 330–334. <https://doi.org/10.1007/BF01653550>

- Carlioni, A., Paninarova, M., Cavina, D., Romanucci, M., Salda, L. D., Teodori, S., & Vignoli, M. (2017). Negative hepatic computed tomographic attenuation pattern in a dog with vacuolar hepatopathy and hepatic fat accumulation secondary to cushing's syndrome. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. <https://doi.org/10.1111/vru.12568>
- Center, SA, Warner, K., Corbett, J., Randolph, J. F., & Erb, H. N. (2000). Proteins Invoked by Vitamin K Absence and Clotting Times in Clinically Ill Cats, 6.
- Center, SA., Crawford, M., Guida, L., Erb, H., & King, J. (1993a). A Retrospective Study of 77 Cats With Severe Hepatic Lipidosis: 1975–1990, 11.
- Center SA, Guida L, Zanelli MJ, Dougherty E, Cummings J, King J, (1993b). Ultrastructural hepatocellular features associated with severe hepatic lipidosis in cats, *American Journal of Veterinary Research*, 54 (5), 724-731.
- Center SA (1998) Hepatobiliary infections. In: Greene CE (ed), *Infectious Diseases of the Dog and Cat* (2nd edn). Philadelphia, USA: WB Saunders, pp. 615e625.
- Center, SA. (2005). Feline hepatic lipidosis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 35(1), 225–269. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2004.10.002>
- Center, SA. (2007). Interpretation of Liver Enzymes. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 37(2), 297–333. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2006.11.009>
- Center SA. (2012). Hepatobiliary Infections. In CE Greene, *Infectious Diseases of the dog and the cat* [4th edicion] (pp. 981-1012). Elsevier Saunders: USA.
- Center, SA., Warner, K. L., & Erb, H. N. (2002). Liver glutathione concentrations in dogs and cats with naturally occurring liver disease. *American Journal of Veterinary Research*, 63(8), 1187–1197. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2002.63.1187>
- Childs, C. E., Romeu-Nadal, M., Burdge, G. C., & Calder, P. C. (2010). The Polyunsaturated Fatty Acid Composition of Hepatic and Plasma Lipids Differ by Both Sex and Dietary Fat Intake in Rats. *The Journal of Nutrition*, 140(2), 245–250. <https://doi.org/10.3945/jn.109.115691>
- Cobb, L. M., & McKay, K. A. (1962). A bacteriological study of the liver of the normal dog. *Journal of Comparative Pathology and Therapeutics*, 72, 92–96. [https://doi.org/10.1016/S0368-1742\(62\)80010-1](https://doi.org/10.1016/S0368-1742(62)80010-1)

- Cocker, S. & Richter, K. (2017). Chapter 280: Diagnostic Evaluation of the Liver. In S.J. Ettinger, E. C. Feldman, E. Côté, *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the dog and the cat. [8th ed]* (pp 3934 – 3957). Elsevier Saunders.
- Cooper, R. L., Drobatz, K. J., Lennon, E. M., & Hess, R. S. (2015). Retrospective evaluation of risk factors and outcome predictors in cats with diabetic ketoacidosis (1997-2007): 93 cases: Diabetic ketoacidosis in cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 25(2), 263–272. <https://doi.org/10.1111/vec.12298>
- Cornelius, L., Jacobs, G. (1989). Feline hepatic lipidosis. In Kirk, R., Current veterinary therapy: small animal practice vol. 10 (10th edition) (pp 869-873). EUA: W. B. Saunders.
- Csendes, A., Fernandez, M., & Uribe, P. (1975). Bacteriology of the gallbladder bile in normal subjects. *The American Journal of Surgery*, 129(6), 629–631. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(75\)90334-7](https://doi.org/10.1016/0002-9610(75)90334-7)
- Drivas, G., James, O., & Wardle, N. (1976). Study of reticuloendothelial phagocytic capacity in patients with cholestasis. *BMJ*, 1(6025), 1568–1569. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.6025.1568>
- Dimski, D. S., & Joseph, T. (1995). Feline Idiopathic Hepatic Lipidosis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 25(2), 357–373. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(95\)50031-2](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(95)50031-2)
- Eich, C. S., & Ludwig, L. L. (2002). The Surgical Treatment of Cholelithiasis in Cats: A Study of Nine Cases. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 38(3), 290–296. <https://doi.org/10.5326/0380290>
- Eisert, R. (2011). Hypercarnivory and the brain: protein requirements of cats reconsidered. *Journal of Comparative Physiology B*, 181(1), 1–17. <https://doi.org/10.1007/s00360-010-0528-0>
- Feeney, D. A., & Daubs, B. M. (2008). Statistical relevance of ultrasonographic criteria in the assessment of diffuse liver disease in dogs and cats, 69(2), 10.
- Flatland B. (2009). If you have the gall. *Vet Clin Pathol*;38:280.

- Forman, M.A. (2017). Chapter 283: Feline Inflammatory/Infectious Hepatic Disease. In S.J. Ettinger, E. C. Feldman, E. Côté, Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the dog and the cat. [8th ed] (pp 3983 – 3997). Elsevier Saunders.
- Fossum, T.W. (1997) Surgery of the extrahepatic biliary system. In: Fossum TW (ed), Small Animal Surgery (pp. 89-399). St Louis, USA: Mosby.
- Gagne, J. M., Weiss, D. J., & Armstrong, P. J. (1996). Histopathologic Evaluation of Feline Inflammatory Liver Disease. *Veterinary Pathology*, 33(5), 521–526.
<https://doi.org/10.1177/030098589603300506>
- Giltay, E. J., Gooren, L. J., Toorians, A. W., Katan, M. B., & Zock, P. L. (2004). Docosahexaenoic acid concentrations are higher in women than in men because of estrogenic effects. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 80(5), 1167–1174.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/80.5.1167>
- Gorman, L., Sharkey, L. C., Armstrong, P. J., Little, K., & Rendahl, A. (2016). Serum Beta Hydroxybutyrate Concentrations in Cats with Chronic Kidney Disease, Hyperthyroidism, or Hepatic Lipidosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(2), 611–616.
<https://doi.org/10.1111/jvim.13826>
- Green, A. S., Ramsey, J. J., Villaverde, C., Asami, D. K., Wei, A., & Fascetti, A. J. (2008). Cats Are Able to adapt Protein Oxidation to Protein Intake Provided Their Requirement for Dietary Protein Is Met. *The Journal of Nutrition*, 138(6), 1053–1060.
<https://doi.org/10.1093/jn/138.6.1053>
- Greiter-Wilke, A., Scanziani, E., Soldati, S., McDonough, S. P., McDonough, P. L., Center, S. A., Simpson, K. W. (2006). Association of Helicobacter with Cholangiohepatitis in Cats, 6.
- Hall, J. A., Barstad, L. A., & Connor, W. E. (1997). Lipid Composition of Hepatic and Adipose Tissues From Normal Cats and From Cats With Idiopathic Hepatic Lipidosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 11(4), 238–242. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1997.tb00097.x>
- Harran N, d' Anjou MA, Dunn M, *et al.* . (2011). Gallbladder sludge on ultrasound is predictive of increased liver enzymes and total bilirubin in cats. *Can Vet J*;52:999–1003.

- Harvey, A. (2009). Clinical Conundrum. Companion: The essential publication for BSAVA member, vol. ,4-7.
- Herd, T., & Sayegh, A. (2013). Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology (5th ed.). China: Elsevier/Saunders.
- Hill SL. & Armstrong PJ. (2014). Chapter 149: Feline Hepatic Lipidosis. In: JD Bonagura and DC Twedt, Eds. Kirk's current veterinary therapy XV. Elsevier Saunders. 614–619.
- Hirsch VM, Doige CE. (1983). Suppurative cholangitis in cats. J Am Vet Med Assoc; 182(11):1223–6.
- Hittmair, K. M., Vielgrader, H. D., & Loupal, G. (2001). ULTRASONOGRAPHIC EVALUATION OF GALLBLADDER WALL THICKNESS IN CATS. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 42(2), 149–155. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2001.tb00918.x>
- Hoenig, M., Thomaseth, K., Waldron, M., & Ferguson, D. C. (2007). Insulin sensitivity, fat distribution, and adipocytokine response to different diets in lean and obese cats before and after weight loss. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 292(1), R227–R234. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00313.2006>
- Hoenig, Margarethe, Wilkins, C., Holson, J. C., & Ferguson, D. C. (2003). Effects of obesity on lipid profiles in neutered male and female cats. *American Journal of Veterinary Research*, 64(3), 299–303. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2003.64.299>
- Ibrahim, W. H., Bailey, N., Sunvold, G. D., & Bruckner, G. G. (2003). Effects of carnitine and taurine on fatty acid metabolism and lipid accumulation in the liver of cats during weight gain and weight loss. *American Journal of Veterinary Research*, 64(10), 1265–1277. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2003.64.1265>
- Ingh, T. S. G. A., Cullen, J. M., Twedt, D. C., Winkle, T. V., Desmet, V. J. Rothuizen, J. (2006). Morphological classification of biliary disorders of the canine and feline liver in WSAVA *Standards for Clinical and Histological Diagnosis of Canine and Feline Liver Diseases*. (61-76). Spain: Saunders Elsevier.

- Jergens A. & Allenspach K. (2016). Feline Inflammatory Gastrointestinal Disease. In Little S., Augusts Consultations in Feline Internal Medicine Volume 7. (pp. 129 – 134). Elsevier: USA.
- Kalhan, S. C., Guo, L., Edmison, J., Dasarathy, S., McCullough, A. J., Hanson, R. W., & Milburn, M. (2011). Plasma metabolomic profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*, 60(3), 404–413. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2010.03.006>
- Kocabağlı, N., Kutay, H. C., Dokuzeylül, B., Süer, İ. N. E., & Apt, M. (2017). The Analysis of Computer Data regarding Obesity and Associated Diseases in Cats Examined at Private Veterinary Practices. *Acta Scientiae Veterinariae*, 45(1), 5. <https://doi.org/10.22456/1679-9216.80775>
- Kruitwagen, H.S., Oosterhoff, L.A., Vernooij, I.G.W.H., Schrall, I.M., van Wolferen, M.E., Bannink, F., Roesch, C., van Uden, L., Molenaar, M.R., Helms, J.B., Grinwis, G.C.M., Verstegen, M.M.A., van der Laan, L.J.W., Huch, M., Geijssen, N., Vries, R.G., Clevers, H., Rothuizen, J., Schotanus, B.A., Penning, L.C., Spee, B. (2017). Long-Term Adult Feline Liver Organoid Cultures for Disease Modeling of Hepatic Steatosis. *Stem Cell Reports*, 8(4), 822–830. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2017.02.015>
- Kuzi, S., Segev, G., Kedar, S., Yas, E., & Aroch, I. (2017). Prognostic markers in feline hepatic lipidosi: a retrospective study of 71 cats. *Veterinary Record*, 181(19), 512–512. <https://doi.org/10.1136/vr.104252>
- Lam, R., Niessen, S. J., & Lamb, C. R. (2014). X-RAY ATTENUATION OF THE LIVER AND KIDNEY IN CATS CONSIDERED AT VARYING RISK OF HEPATIC LIPIDOSIS: X-ray Attenuation of the Liver. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 55(2), 141–146. <https://doi.org/10.1111/vru.12113>
- Lane, R., & Louis, S. (2012). Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology, 866.
- Lawrence, Y. A., & Nemanic, S. (2015). Characterization, treatment, and outcome of bacterial cholecystitis and bactibilia in dogs. *Scientific Reports*, 246(9), 8.
- Lee, H., Kim, M., Choi, M., Lee, N., Chang, J., Yoon, J., & Choi, M. (2010). Assessment of feline abdominal adipose tissue using computed tomography. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 12(12), 936–941. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2010.08.005>

- Leveille, R., Biller, D. S., & Shiroma, J. T. (1996). Sonographic Evaluation of the Common Bile Duct in Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 10(5), 296–299. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1996.tb02065.x>
- Levy, J. K., Nutt, K. R., & Tucker, S. J. (2015). Reference interval for rectal temperature in healthy confined adult cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 17(11), 950–952. <https://doi.org/10.1177/1098612X15582081>
- Magkos, F., Patterson, B. W., Mohammed, B. S., Klein, S., & Mittendorfer, B. (2007). Women Produce Fewer but Triglyceride-Richer Very Low-Density Lipoproteins than Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(4), 1311–1318. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2215>
- Mahfouz MM, Smith TL, Kummerow FA. (1984). Effect of dietary fats on desaturase activities and the biosynthesis of fatty acids in rat-liver microsomes. *Lipids*; 19(3):214–22.
- Marolf, A. J., Kraft, S. L., Dunphy, T. R., & Twedt, D. C. (2013). Magnetic resonance (MR) imaging and MR cholangiopancreatography findings in cats with cholangitis and pancreatitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(4), 285–294. <https://doi.org/10.1177/1098612X12466084>
- Marolf, A. J., Leach, L., Gibbons, D. S., Bachand, A., & Twedt, D. (2012). Ultrasonographic Findings of Feline Cholangitis. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 48(1), 36–42. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-5671>
- Marks, S. L. (2009). The 34th Congress of the World Small Animal Veterinary Association Proceedings Online: How I Treat Feline Hepatic Lipidosis and Feline Cholangitis. Acedido em Agosto de 2018, disponível em: <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?pId=11290&meta=generic&catId=33328&id=4252727&ind=346&objTypeID=17>
- Mayhew, P. D., & Weisse, C. W. (2008). Treatment of pancreatitis-associated extrahepatic biliary tract obstruction by choledochal stenting in seven cats. *Journal of Small Animal Practice*, 49(3), 133–138. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2007.00450.x>

- Mazaki-Tovi, M., Abood, S. K., Segev, G., & Schenck, P. A. (2013). Alterations in Adipokines in Feline Hepatic Lipidosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(2), 242–249. <https://doi.org/10.1111/jvim.12055>
- Minamoto, T., Walzem, R. L., Hamilton, A. J., Hill, S. L., Payne, H. R., Lidbury, J. A., ... Steiner, J. M. (2018). Altered lipoprotein profiles in cats with hepatic lipidosis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 1098612X1878006. <https://doi.org/10.1177/1098612X18780060>
- Moore, A. L., & Gregory, S. P. (2007). Duplex gall bladder associated with choledocholithiasis, cholecystitis, gall bladder rupture and septic peritonitis in a cat. *Journal of Small Animal Practice*, 48(7), 404–409. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2006.00268.x>
- Nakamura, M., Chen, H.-M., Momoi, Y., & Iwasaki, T. (2005). Clinical Application of Computed Tomography for the Diagnosis of Feline Hepatic Lipidosis. *Journal of Veterinary Medical Science*, 67(11), 1163–1165. <https://doi.org/10.1292/jvms.67.1163>
- National Research Council. Nutrient Requirements and Dietary Nutrient Concentrations. In *Nutrient Requirements of Dogs and Cats*; The National Academies Press: Washington, DC, USA, 2006; pp. 354–370.
- Neer, T. M. (1992). A Review of Disorders of the Gallbladder and Extrahepatic Biliary Tract in the Dog and Cat. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 6(3), 186–192. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1992.tb00335.x>
- Neves, A. C. (2009). Lipidose hepática em felídeos: Revisão bibliográfica e estudo de caso. Dissertação de mestrado integrado em medicina veterinária. Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária
- Newell SM, Selcer BA, Girard E, *et al.* . Correlations between ultrasonographic findings and specific hepatic diseases in cats: 72 cases (1985-1997). *J Am Vet Med Assoc* 1998;213:94–98.
- Newton, P. L., & Fry, D. R. (2018). Successful treatment of *Providencia rettgeri* cholecystitis and neutrophilic cholangitis in a cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports*, 4(1), 205511691775076. <https://doi.org/10.1177/2055116917750763>
- Neel JA, Tarigo J, Grindem CB (2006). Gallbladder aspirate from a dog. *Vet Clin Pathol*;35:467–470.

- Nicoll, R. G., O'Brien, R. T., & Jackson, M. W. (1998). QUALITATIVE ULTRASONOGRAPHY OF THE LIVER IN OBESE CATS. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 39(1), 47–50. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.1998.tb00324.x>
- Niza, M. M. R. E., Ferreira, A. J. A., Peleteiro, M. C., & Vilela, C. L. (2004). Bacteriological study of the liver in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 45(8), 401–404. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2004.tb00255.x>
- Oppliger, S., Hartnack, S., Riond, B., et al. . (2013) Agreement of the serum Spec fPL™ and 1,2-o-dilauryl-rac-glycero-3-glutaric acid-(6'-methylresorufin) ester lipase assay for the determination of serum lipase in cats with suspicion of pancreatitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27, 1077–1082
- Otte, C. M. A., Gutiérrez, O. P., Favier, R. P., Rothuizen, J., & Penning, L. C. (2012). Detection of bacterial DNA in bile of cats with lymphocytic cholangitis. *Veterinary Microbiology*, 156(1–2), 217–221. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.10.023>
- Oztekin, E., Tiftik, A. M., Baltaci, A. K., & Mogulkoc, R. (2007). Lipid peroxidation in liver tissue of ovariectomized and pinealectomized rats: effect of estradiol and progesterone supplementation. *Cell Biochemistry and Function*, 25(4), 401–405. <https://doi.org/10.1002/cbf.1313>
- Pachtinger, G. E. (sem data). FELINE HEPATIC LIPIDOSIS. *EMERGENCY MEDICINE*, 8.
- Pavlick, M., Webster, C. R., & Penninck, D. G. (2018). Bleeding risk and complications associated with percutaneous ultrasound-guided liver biopsy in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 1098612X1878888. <https://doi.org/10.1177/1098612X18788883>
- Pawlosky, R., Barnes, A., Salem, N. (1994). Essential fatty acid metabolism in the feline: relationship between liver and brain production of long-chain polyunsaturated fatty acids. *J Lipid Res*; 35: 2032–2040.
- Pawlosky, R., Hibbeln, J., Lin, Y., & Salem, N. (2003). n-3 Fatty acid metabolism in women. *British Journal of Nutrition*, 90(05), 993. <https://doi.org/10.1079/BJN2003985>

- Pazak, H. E., Bartges, J. W., Cornelius, L. C., Scott, M. A., Gross, K., & Huber, T. L. (1998). Characterization of Serum Lipoprotein Profiles of Healthy, Adult Cats and Idiopathic Feline Hepatic Lipidosis Patients. *The Journal of Nutrition*, 128(12), 2747S-2750S. <https://doi.org/10.1093/jn/128.12.2747S>
- Penninck, D. G., Brisson, J. O., & Webster, C. R. L. (2010). SONOGRAPHIC ASSESSMENT OF GALLBLADDER VOLUME IN NORMAL CATS: Gallbladder Volume in Normal Cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 51(6), 665–666. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2010.01708.x>
- Peters, L. M., Glanemann, B., Garden, O. A., & Szladovits, B. (2016). Cytological Findings of 140 Bile Samples from Dogs and Cats and Associated Clinical Pathological Data. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(1), 123–131. <https://doi.org/10.1111/jvim.13645>
- Policelli Smith, R., Gookin, J. L., Smolski, W., Di Cicco, M. F., Correa, M., & Seiler, G. S. (2017). Association between Gallbladder Ultrasound Findings and Bacterial Culture of Bile in 70 Cats and 202 Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(5), 1451–1458. <https://doi.org/10.1111/jvim.14792>
- Ramsey, I. (Ed.). (2014). *BSAVA: Small Animal Formulary*. (8th edition). India: Imprint Digital.
- Reine, N. J., & Langston, C. E. (2005). Urinalysis interpretation: How to squeeze out the maximum information from a small sample. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 20(1), 2–10. <https://doi.org/10.1053/j.ctsap.2004.12.002>
- Reppas, G., & Foster, S. F. (2016). Practical urinalysis in the cat: 1: Urine macroscopic examination ‘tips and traps’. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18(3), 190–202. <https://doi.org/10.1177/1098612X16631228>
- Rogers, Q.R.; Morris, J.G.; Freedland, R.A. Lack of hepatic enzymatic adaptation to low and high levels of dietary protein in the adult cat. *Enzyme* 1977, 22, 348–356.
- Roth, L. (2001). Comparison of Liver Cytology and Biopsy Diagnoses in Dogs and Cats: 56 Cases. *Veterinary Clinical Pathology*, 30(1), 35–38. <https://doi.org/10.1111/j.1939-165X.2001.tb00254.x>

- Rothuizen, J. (2006a). World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings: Cholangitis in Cats-A Review. Acedido em Agosto de 2018, disponível <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?meta=Generic&pld=11223&catId=31461&id=3859038>
- Rothuizen, J., Desmet, V., van den Ingh, T., Twedt, D., Bunch, S., Washabau, R. J (2006b). Sampling and handling of liver tissue in *WSAVA Standards for Clinical and Histological Diagnosis of Canine and Feline Liver Diseases*. Spain: Saunders Elsevier.
- Russell, K., Lobley, G. E., Rawlings, J., Millward, J., & Harper, E. J. (2000). Urea kinetics of a carnivore, *Felis silvestris catus*, 9.
- Russell, K., Murgatroyd, P. R., & Batt, R. M. (2002). Net Protein Oxidation Is Adapted to Dietary Protein Intake in Domestic Cats (*Felis silvestris catus*). *The Journal of Nutrition*, 132(3), 456–460. <https://doi.org/10.1093/jn/132.3.456>
- Savary-Bataille, K. C. M., Bunch, S. E., Spaulding, K. A., Jackson, M. W., & Stebbins, M. E. (2003). Percutaneous Ultrasound-Guided Cholecystocentesis in Healthy Cats, 6.
- Schiborra, F., McConnell, J. F., & Maddox, T. W. (2017). Percutaneous ultrasound-guided cholecystocentesis: complications and association of ultrasonographic findings with bile culture results: Cholecystocentesis-associated complications. *Journal of Small Animal Practice*, 58(7), 389–394. <https://doi.org/10.1111/jsap.12697>
- Schwenzer, N. F., Springer, F., Schraml, C., Stefan, N., Machann, J., & Schick, F. (2009). Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *Journal of Hepatology*, 51(3), 433–445. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.05.023>
- Scott AJ, Khan GA. 1967. Origin of bacteria in bile duct bile. *Lancet* 2:790-792.
- Shaker EH, Zawie DA, Garvey MS & Gilbertson, S.R., (1991). Suppurative cholangiohepatitis in a cat. *J Am Anim Hosp Assoc*;27:148–50.
- Silva, F. C. H. S. (2012). *Lipidose Hepática Felina*. Dissertação de mestrado integrado em medicina veterinária. Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária

- Silva, S.V.P.S.; Mercer, J.R. Effect of protein intake on amino acid catabolism and gluconeogenesis by isolated hepatocytes from cats (*Felis domestica*). *Comp. Biochem. Physiol.* 1985, 80, 603–607.
- Skrede, S., & Solberg, H. E. (1978). Bile Acids Measured in Serum during Fasting as a Test for Liver Disease, 5.
- Stonehewer, J. (2004). The liver and pancreas. In Chandler, E. A., Gaskell, C. J., Gaskell, R. M., *Feline medicine and therapeutics* (3rd edition). (pp 435-454). EUA: Blackwell Publishing.
- Sturgess, K. (2017). Interpreting liver parameters in cats and dogs — getting the most out of my blood work. *Companion Animal*, 22(12), 729–736.
<https://doi.org/10.12968/coan.2017.22.12.729>
- Sung, J., Olson, M., Leung, J., Lundberg, M., & Costerton, J. (1990). The Sphincter of Oddi is a Boundary for Bacterial Colonisation in the Feline Biliary Tract. *Microbial Ecology in Health and Disease*, 3(9), 199–207.
- Sung, J. Y., Costerton, J. W., & Shaffer, E. A. (1992a). Defense system in the biliary tract against bacterial infection. *Digestive Diseases and Sciences*, 37(5), 689–696.
<https://doi.org/10.1007/BF01296423>
- Sung, J. Y., Leung, J. W. C., Shaffer, E. A., Lam, K., Olson, M. E., & Costerton, J. W. (1992b). Ascending infection of the biliary tract after surgical sphincterotomy and biliary stenting. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 7(3), 240–245. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.1992.tb00971.x>
- Sung, J.Y., Shaffer, E.A., Olson, M.E., Leung, J.W., Lam, K., Costerton, J.W.(1991). Bacterial invasion of the biliary system by way of the portal-venous system. *Hepatology*. 14:313–317.
- Szabo, J., Ibrahim, W.H., Sunvold, G.D., Dickey, K.M., Rodgers, J.B., Toth, I.E, Boissonneault, G.A. & Bruckner, G.G. Influence of dietary protein and lipid on weight loss in obese ovariohysterectomized cats. *Am J Vet Res* 2000;61:559–565.
- Twedt, D. C., Armstrong . J. & Simpson K. W. (2014a). Chapter 150: Feline Cholangitis. In: JD Bonagura and DC Twedt, Eds. *Kirk's current veterinary therapy XV*. Elsevier Saunders. 614–619.

- Twedt, D. C., Cullen, J., McCord, K., Janeczko, S., Dudak, J., & Simpson, K. (2014b). Evaluation of fluorescence in situ hybridization for the detection of bacteria in feline inflammatory liver disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 16(2), 109–117. <https://doi.org/10.1177/1098612X13498249>
- Valtolina, C., & Favier, R. P. (2017a). Feline Hepatic Lipidosis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 47(3), 683–702. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.11.014>
- Valtolina, C., Vaandrager, A. B., Favier, R. P., Tuohetahunttila, M., Kummeling, A., Jeusette, I., Rothuizen, J., Robben, J. H. (2017b). Sex specific differences in hepatic and plasma lipid profiles in healthy cats pre and post spaying and neutering: relationship with feline hepatic lipidosis. *BMC Veterinary Research*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s12917-017-1152-y>
- Verbrugghe, A., & Bakovic, M. (2013). Peculiarities of One-Carbon Metabolism in the Strict Carnivorous Cat and the Role in Feline Hepatic Lipidosis. *Nutrients*, 5(7), 2811–2835. <https://doi.org/10.3390/nu5072811>
- Videla, L. A., Rodrigo, R., Araya, J., & Poniachik, J. (2004). Oxidative stress and depletion of hepatic long-chain polyunsaturated fatty acids may contribute to nonalcoholic fatty liver disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 37(9), 1499–1507. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2004.06.033>
- Vieira, E. S., Mello, O. A. de, & Oliveira, M. B. de. (2017). Parâmetros ultrassonográficos e clínicos em caso de lipidose hepática felina: Relato de caso. *Pubvet*, 11(6), 616–619. <https://doi.org/10.22256/pubvet.v11n6.616-619>
- Wagner, K. A., Hartmann, F. A., & Trepanier, L. A. (2007). Bacterial Culture Results from Liver, Gallbladder, or Bile in 248 Dogs and Cats Evaluated for Hepatobiliary Disease: 1998-2003. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(3), 417–424. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2007.tb02984.x>
- Wang, K. Y., Panciera, D. L., Al-Rukibat, R. K., & Radi, Z. A. (2004). Accuracy of ultrasound-guided fine-needle aspiration of the liver and cytologic findings in dogs and cats: 97 cases (1990–2000). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 224(1), 75–78. <https://doi.org/10.2460/javma.2004.224.75>

- Warren, A., Center, S., McDonough, S., Chiotti, R., Goldstein, R., Meseck, E., ... Simpson, K. (2011). Histopathologic Features, Immunophenotyping, Clonality, and Eubacterial Fluorescence In Situ Hybridization in Cats With Lymphocytic Cholangitis/Cholangiohepatitis. *Veterinary Pathology*, 48(3), 627–641. <https://doi.org/10.1177/0300985810384409>
- Watson, P.J. (2017). Chapter 285: Metabolic Diseases of the Liver In S.J. Ettinger, E. C. Feldman, E. Côté, *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the dog and the cat*. [8th ed] (pp 4037 – 4051). Elsevier Saunders.
- Webb, C. B. (2018). Hepatic lipidosis: Clinical review drawn from collective effort. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 20(3), 217–227. <https://doi.org/10.1177/1098612X18758591>
- Wei, Y., Rector, R. S., Thyfault, J. P., & Ibdah, J. A. (2008). Nonalcoholic fatty liver disease and mitochondrial dysfunction. *World Journal of Gastroenterology*, 14(2), 193. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.193>
- Weiss, D.J., Gagne, J.M., Armstrong, P.J. (1996) Relationship between inflammatory hepatic disease and inflammatory bowel disease, pancreatitis, and nephritis in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 209, 1114-1116.
- Willard, M. D., Weeks, B. R., & Johnson, M. (1999). Fine-Needle Aspirate Cytology Suggesting Hepatic Lipidosis in Four Cats with Infiltrative Hepatic Disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 1(4), 215–220. <https://doi.org/10.1053/jfms.1999.0045>
- Yeager AE, Mohammed HO (1992). Accuracy of ultrasonography in the detection of severe hepatic lipidosis in cats. *Am J Vet Res*; 53:597-599.
- Zoran, D. L. (2002). The carnivore connection to nutrition in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 221(11), 1559–1567. <https://doi.org/10.2460/javma.2002.221.1559>

Legenda: LH – lipídose hepática; N – parâmetro dentro do intervalo de referência; ↑ - valor aumentado; ↓ - valor diminuído; DD – diagnóstico definitivo; DP – Diagnóstico Presuntivo; VB – vesícula biliar

	História pregressa e sinais clínicos	Parâmetros Analíticos	Ultrassonografia	Citologia hepática	
Caso 1	Anorexia (2 semanas); MI.	ALT ↑; GGT N;	Hiperecogenicidade hepática difusa.	Lipídose hepática	DD: LH;
Caso 2	História de LH e pancreatite (há 2 meses); anorexia (2 dias); MI; prostração.	Leucocitose c/ neutrofilia; ALT ↑; GGT N; K↓	Hepatomegalia e hiperecogenicidade hepática difusa; VB com sedimento; distensão do DBC; Alterações renais	Esteatose Cultura biliar +	DD: LH; DP: Colangite; Colecistite; DRC
Caso 3	Anorexia (3 dias); claudicação; obesidade; MI; patologia oral.	ALT N; GGT N; PTs↓; K↓	Hiperecogenicidade hepática difusa; VB distendida e com sedimento; distensão do ducto cístico Alterações renais	-	DP: colangite; DRC.
Caso 4	Consulta de 2º opinião (suspeita de LH); anorexia e vômito (6 dias); obesidade.	ALT↑; GGT N; K↓ Ureia ↑; Creatinina ↑ DGGr lipase ↑	Hiperecogenicidade hepática difusa; Alterações renais	Lipídose hepática	DD: LH DP: DRC; pancreatite
Caso 5	Hiporexia e dor no MAE há 10 dias; MI; prostração.	Leucocitose	Hipoeecogenicidade difusa; VB bilobada; Alterações pancreáticas	Achados compatíveis com colangite	DP: Pancreatite; colangite
Caso 6	Hiporexia e PP (3/4 semanas); vômito e diarreia esporádicos; obesidade; MI; prostração.	ALT ↑; GGT ↑↑↑; PTs ↓; DGGR ↑↑	Hepatomegalia e ligeira hiperecogenicidade difusa; Conteúdo ecogênico da VB; Alterações pancreáticas e renais	-	DP: LH; colangite; pancreatite; DRC
Caso 7	Anorexia; vômito e prostração há 4/5 dias; MI.	ALT ↑↑↑	Hiperecogenicidade do parênquima e dos canais biliares; VB com partículas flutuantes e ligeira sedimentação; Distensão do DBC (4,4mm); alterações pancreáticas	Esteatose	DD: LH DP: Colangite e colecistite
Caso 8	Anorexia; prostração; MI; dor à palpação abdominal.	ALT ↑↑; FAS ↑↑↑	Hiperecogenicidade hepática; VB c/ partículas flutuantes e sedimentação; Espessamento e aumento da ecogenicidade da parede da VB Distensão do DBC	Esteatose	DD: LH DP: Colangite e colecistite
Caso 9	Obstipação crônica. Tenesmo, obstipação e hiporexia há 3 dias; prostração; obesidade; dor toracolumbar.	ALT ↑↑↑; FAS N; GGT LS; ALT >FAS	Hepatomegalia e hiperecogenicidade hepática difusa; VB com partículas flutuantes.	-	DP: Colangite

8. Anexo 2 – Características epidemiológicas; história pregressa e sinais clínicos da amostra em estudo.

	<i>Raça, Idade, Sexo</i>	<i>História</i>	<i>Sinais Clínicos</i>
<i>Caso 1</i>	Doméstico, 7A, MC, Ref.	Mudança de alimentação. Anorexia há 2 semanas.	MI; Desi 5%; taquicardia; palpação abdominal não dolorosa; T-38°C.
<i>Caso 2</i>	Doméstico; 9A; F	História de lipidose hepática e pancreatite há dois meses. Anorexia e prostração há 2 dias.	Desi 7%, MI; palpação abdominal não dolorosa; prostração.
<i>Caso 3</i>	Doméstico; 7A; M	Anorexia há 3 dias. Donos relatam desconforto ao toque nos flancos e claudicação a nível dos membros pélvicos.	Obesidade; Desi 6%; MI; retração gengival e tumefação apical em ambos os caninos maxilares; T-39.2°C.
<i>Caso 4</i>	Doméstico; 7A; MC; Consulta de segunda opinião	Anorexia, adipisia e vômito há 6 dias. Medicado noutro CMV - antiemético (maropitant), protetor gástrico (omeprazol) e fosfato de alumínio; suspeita de LH.	Obesidade; MR; Desi 5%; palpação abdominal difícil (muita gordura abdominal); T-37.8°C.
<i>Caso 5</i>	Doméstico; 10A; MC	Mudança de residência há 7 meses. Há 10 dias episódio de dor no MAE, e diminuição de apetite desde então.	MI; prostração.
<i>Caso 6</i>	Ref.; 10A; Doméstico; FE	Diminuição da ingestão e PP há 3/4 semanas; episódios esporádicos de vômito e diarreia neste tempo. Mudança de casa; prostração.	Obesidade; MI; Desi 5%; dor à palpação abdominal não perceptível (contenção química); T-38.8°C.
<i>Caso 7</i>	Doméstico; F; 12 ^a	Prostração, vômito e anorexia há cerca de 4-5 dias.	MI.
<i>Caso 8</i>	Doméstico; 3A; F	Anorexia e prostração.	MI; desconforto à palpação abdominal; T-38.8°C.
<i>Caso 9</i>	Doméstico; 12A; MC; Ref.	Obstipação crônica estável sem tenesmo. Agudização há 2 semanas, com tenesmo sem disquesia. Há 3 dias com tenesmo, obstipação e diminuição de apetite; dificuldade de locomoção; prostração;	Obesidade; MR; ausência de muitos dentes; palpação abdominal difícil (agressivo); pêlo baço e seborreico; desconforto toraco-lombar e atrofia dos músculos lombares (dislasia bilateral da anca observável ao raio-x); T ^o -38.2.

Legenda: A – Anos; Desi – grau de desidratação; F – Fêmea não esterilizada; FE – Fêmea esterilizada; LH – Lipidose hepática felina; M – Macho não castrado; MAE – Membro anterior esquerdo; MC – Macho castrado; MI – Mucosas ictéricas; MR – Mucosas rosadas; PP - Perda de peso; Ref.. – Consulta de Referencia; T - Temperatura retal; °C – Graus Celcius;

9. Anexo 3 – Alterações ecográficas dos animais da amostra.

	Alterações Hepáticas	Alterações das Vias Biliares	Outras alterações
Caso 1	Hiperecogenicidade difusa	Normal	S/ outras alterações
Caso 2	Hepatomegalia; Hiperecogenicidade difusa	Vesícula biliar com sedimento; Distensão do DBC (6mm de diâmetro)	Ligeira quantidade de líquido anecogénico abdominal livre; Rins no limite inferior de tamanho, perda de transição córtico-medular; córtex renal difusamente hiperecogénico; pélvis normal
Caso 3	Hiperecogenicidade difusa	Vesícula biliar distendida e com sedimento; Distensão do ducto cístico	S/ outras alterações
Caso 4	Hiperecogenicidade difusa	S/alterações	Rim direito com diminuição de tamanho; perda de transição córtico-medular; pélvis normal. Pâncreas normal
Caso 5	Hipoecogenecidade difusa	Vesícula biliar bilobada	Pâncreas aumentado de tamanho, difusamente hipoecogénico, mesentério reativo
Caso 6	Hepatomegalia; Ligeira hiperecogenecidade difusa	Vesícula biliar com conteúdo ecogénico	Líquido abdominal livre peri-hepático anecogénico; Baço diminuído de tamanho e hipoecogénico; pâncreas hipoecogénico; rins no limite inferior de tamanho
Caso 7	Hiperecogenecidade do parênquima e dos canais biliares	Vesícula biliar com partículas flutuantes e ligeira sedimentação; Distensão do DBC (4,4mm)	Pâncreas ligeiramente hipoecogénico mas normodimensionado
Caso 8	Hiperecogenecidade	Vesícula biliar com partículas flutuantes e ligeira sedimentação; Espessamento e aumento da ecogenecidade da parede da vesícula biliar; Distensão do DBC	
Caso 9	Hepatomegalia; Hiperecogenicidade difusa.	Vesícula biliar com partículas flutuantes;	S/ outras alterações